

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1963

N° 1190

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

présentée par

RENÉ-JEAN VALENTIN

né le 11 Avril 1931, à Villeneuve-Saint-Georges (Seine-et-Oise)

Présentée et soutenue publiquement le 6 Décembre 1963

**Considérations cliniques et physiologiques
à propos de l'utilisation du Sorbitol intraveineux
dans les suites opératoires**

Président : M. J. GOSSET, Professeur

BORDEAUX
IMPRIMERIE TAFFARD
6, Rue Métivier
1963



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1963

N° 1190

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

présentée par

RENÉ-JEAN VALENTIN

né le 11 Avril 1931, à Villeneuve-Saint-Georges (Seine-et-Oise)

Présentée et soutenue publiquement le 6 Décembre 1963

**Considérations cliniques et physiologiques
à propos de l'utilisation du Sorbitol intraveineux
dans les suites opératoires**

Président : M. J. GOSSET, Professeur

BORDEAUX
IMPRIMERIE TAFFARD
6, Rue Métivier
1963



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T.), AUBIN (A.), BENARD (H.), BULLIARD (H.), CADENAT (F.), CHABROL (E.), DEBRE (R.), FEY (B.), GALLIARD (H.), GASTINEL (P.), HALPHEN (E.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LANTUEJOUL (P.), LAROCHE (G.), LAVIER (G.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MATHIEU (P.), MOCQUOT (P.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), MOUQUIN (M.), OLIVIER (E.), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), PIEDELIEVRE (R.), QUENU (J.), RICHET (C.), SENEQUE (J.), STROHL (A.), TANON (L.), VERNE (J.).

Doyen..	Léon BINET
	Membre de l'Institut
1 ^{er} Assesseur	Gaston CORDIER
2 ^e Assesseur	Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1^{re} CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES.

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
	SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail.. . . .	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	N...
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie.. . . .	CHEYMOL (J.)
Physiologie.. . . .	BINET (L.)
	BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.)
	DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique.. . . .	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	DESGREZ (P.)
	POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale.. . . .	BOURLIERE (F.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Pharmacologie.. . . .	LEVY (Mlle J.)
Physiologie.. . . .	PARROT (J.)
Physique médicale.. . . .	KELLERSHOHN (L.)

2^e CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES.

a) Professeurs titulaires :

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIE (P.)
	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	BEAUJON
	LEGER (L.)
	COCHIN
	ABOULKER (P.)
Cliniques chirurgicales.. . . .	HÔTEL-DIEU
	PATEL (J.)
	PITIÉ
	CORDIER (G.)
	SAINT-ANTOINE
	GOSSET (J.)
	SALPÊTRIÈRE
	SICARD (A.)
	TENON
	OLIVIER (Cl.)

	MM.	
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)	FEVRE (M.)	
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE	
	D'AUBIGNE (R.)	
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART	
	D'ALLAINES (F. de)	
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J.)	
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)	
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)	
Clinique gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis) ..	DEGOS (R.)	
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)	
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)	
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne) ..	DELAY (J.)	
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)	
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)	
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)	
	Boucicaut	MILLIEZ (P.)
	Broussais	LENEGRE (J.)
	Cochin	JUSTIN
		BESANÇON (L.)
Cliniques médicales	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
	Lariboisière	SEZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)	
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)	
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)	
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)	
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)	
	Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales	Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)	
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)	
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)	
Clinique de pédiatrie et de puériculture (St-Vincent-de-Paul) ..	LELONG (M.)	
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)	
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)	
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)	
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)	
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)	
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)	
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)	
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)	
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	PADOVANI (P.)	
Séméiologie médicale	DOMART (A.)	
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)	
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)	
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)	

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	BOUR (H.)
	LHERMITTE (F.)
	PEQUINOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES
ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

	MM.		MM.
	CABROL (C.)	Anesthésiologie	{ KERN (E.)
Anatomie	COUINAUD (C.)		{ VOURC'H (G.)
	GILLOT (C.)		BARBIER (P.),
	OLIVIER (G.), pr. s. ch.	Bactériologie	{ pr. s. ch.
	GAUTHIER-VILLARD		{ CHRISTOL (D.)
	(Mlle P.), pr. s. ch.		{ LE MINOR (L.)
	ABELANET (R.)		{ TOURNIER (P.)
	CHOMETTE (G.)		BAULIEU Et., m. conf.
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.),		{ BOURILLON (R.)
	m. conf.	Biochimie médicale	{ CARTIER (P.)
	NEZELOFF (Ch.)		{ DREYFUS (J.-Cl.)
	ORCEL (L.)		{ GONNARD (P.)
	PAILLAS (J.)		{ KRUH (J.)
			{ JEROME (H.)

	MM.
Biologie appliquée à l'Education physique et aux sports	PLAS (F.)
Carcinologie	{ BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Dermato-Syphiligraphie	{ CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.)
Electro - Radiologie ..	LEDOUX-LEBARD (G.)
Ématologie	{ BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
istologie.. .. .	{ COUJARD (R.) pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
ydrologie	{ BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Hygiène	{ BOYER (J.), pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE - HURST (Mme L.) SAPIN - JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses..	{ BASTIN (R.), pr. s. ch. DUPONT (V.)
Médecine légale	{ FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du travail ..	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Neurologie	LAPRESLE (J.)
Obstétrique	{ GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (J.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	{ BREGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (H.)
Orthopédie	{ JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-laryngologie.	{ DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Parasitologie.. .. .	{ GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.)
Pathologie chirurgicale	{ BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.)

	MM.
Pathologie chirurgicale (suite)	{ DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) GAUDART- D'ALLAINES (Cl. de) GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique ..	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale.. .. .	{ BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LOEPER (J.) pr. s. ch. MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHET (G.)
Pathologie médicale ..	{ AUSSANNAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRETIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) ETIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAROCHÉ (Cl.) LESOBRE (R.) LEVEQUE (B.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFROMM (R.)
Pédiatrie-Puériculture .	{ LAFOURCADE (J.) LEPERCO (G.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)
Pharmacologie	{ BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	{ BARRES (G.) DEJOURS (P.), pr. s. ch. DURAND (J.) GIRARD, m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.)

	MM.		MM.
Physique médicale ..	CHANTEUR (J.)	Psychiatrie infantile ..	{ DENIKER (P.)
	GOUGEROT (L.),		{ DUCHE (D.)
	m. conf., pr. s. ch.	Rhumatologie	{ FLAVIGNY (H.)
	GREMY (F.), m. conf.		{ DELBARRE (F.),
	MILHAUD (G.)		{ pr. s. ch.
Pneumo-phtisiologie ..	PELLERIN (P.)	Stomatologie.. ..	{ CERNEA (P.)
	ROUCAYROL (J.-Cl.)		{ CHAPUT (Mme A.),
	TUBIANA (M.),		{ m. c. agr.
	m. conf.		{ GRÉLLET (M.)
Psychiatrie	KREIS (B.)	Thérapeutique	{ CHASSAGNE (P.)
	MEYER (A.)		{ MARCHE (J.)
	RENAULT (P.)	Urologie	{ AUVERT (J.)
	PICHOT (P.)		{ MOULONGUET (A.)
			{ QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT :

	MM.		MM.
Anatomie.. ..	DEBEYRE (J.)	Clinique ophtalmologi- que.. ..	{ DESVIGNES (P.)
Clinique chirurgicale..	VERNE (J.-M.)		{ OFFRET (G.)
Clinique médicale ..	PERRAULT (M.)	Clinique pédiatrique et puériculture	{ LAPLANE (R.)
	RAMBERT (P.)		{ BARUK (H.)
	THIEFFRY (S.)	Clinique psychiatrique	{ BARUK (H.)
Clinique obstétricale..	GRASSET (J.)	Clinique urologique ..	{ KUSS (R.)
	MAYER (M.)		

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

	MM.
Bactériologie	HAUDUROY (P.), Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.), Pr. s. ch.

V. — CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

MM. BOLTANSKI (E.) - LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté.. ..	M. LENA (J.)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque	{ M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateurs.. ..	{ Mlles DUMAITRE (P.)
	{ LE NOIR (G.)
	{ QUIEVREUX (E.)
Bibliothécaires	{ Mmes CONTET (J.)
	{ FORGET (F.)
	{ Mlle LAURENT (H.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

Qu'ils trouvent ici la modeste expression de ma grande reconnaissance et de ma profonde affection.

A MA FEMME

A MONSIEUR LE PROFESSEUR SANTENOISE

COMMANDEUR DE LA LÉGION D'HONNEUR
PROFESSEUR HONORAIRE A LA FACULTÉ DE LILLE
DIRECTEUR DE L'ÉCOLE NATIONALE DE LA SANTÉ PUBLIQUE

Qui nous a fait l'honneur de nous
accueillir dans son Laboratoire et qui
nous a permis de mener à bien la partie
physiologique de ce travail.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MOULONGUET

PROFESSEUR AGRÉGÉ A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre reconnaissance pour les précieux conseils qu'il a bien voulu nous prodiguer et pour sa grande bienveillance à notre égard.

A MONSIEUR LE DOCTEUR CRESSON

ANCIEN CHEF DE CLINIQUE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS
CHIRURGIEN ADJOINT A L'HÔPITAL GOUIN

Qui a bien voulu nous faire profiter
de son expérience.

A MONSIEUR LE DOCTEUR ROBERT

En remerciement de l'aide apportée à
la réalisation de ce travail.

A MONSIEUR LE DOCTEUR SIAU

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

En témoignage de notre profonde gra-
titude.

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J. GOSSET

PROFESSEUR A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS
CHIRURGIEN DES HÔPITAUX
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE CHIRURGIE
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.

Nous l'en remercions et le prions de
bien vouloir accepter l'expression de
notre respectueuse et profonde recon-
naissance.

Considérations cliniques et physiologiques
à propos de l'utilisation du Sorbitol intraveineux
dans les suites opératoires

Introduction

Parmi les diverses complications post-opératoires, une de celles le plus fréquemment rencontrée est la rétention gazeuse accompagnée d'un ralentissement ou de l'arrêt du transit intestinal.

Si ces troubles fonctionnels, qui ne sont la plupart du temps pas d'une extrême gravité, peuvent parfois cependant devenir une source d'inquiétude pour le chirurgien, ils sont par contre toujours pour l'opéré une source d'inconfort et laissent dans sa mémoire un souvenir extrêmement pénible.

Ils se rencontrent non seulement dans les suites opératoires des interventions portant sur le tractus digestif et sur celles intéressant la sphère abdominale, mais encore dans beaucoup d'autres interventions telles que sympathectomies lombaires, lombotomies, hernies discales, etc...

Considérer ces troubles comme un problème mineur serait une grave erreur, et pour tenter de le résoudre, le chirurgien avait à sa disposition des moyens dont la variété et le nombre même met en évidence leur inefficacité relative et parfois même leur danger. Ceux-ci allant de la sonde rectale, des lavements hypertoniques, de la dilatation anale à l'hormone mâle et à la corticothérapie

De plus, ces troubles post-opératoires ne relevant pas en général de causes anatomiques définies, mais le plus souvent de processus réflexes, leur thérapeutique n'en était que plus difficile à déterminer d'une façon précise.

Les propriétés activatrices du Sorbitol administré per os sur le péristaltisme intestinal sont bien connues depuis les travaux de Chappelart et Magnier (1956), Wissmer (1957), Porcher et Caroli (1959).

Les relations existant entre motilité intestinale et Sorbitol ont particulièrement été mises en évidence par Gati, Plessier et Svatos (1961).

Sur ces données, Fellus et Setbon (1961) ont proposé d'utiliser une solution hypertonique de Sorbitol en injection intraveineuse dans le traitement de la rétention post-opératoire des gaz intestinaux. Les excellents résultats qu'ils ont obtenus, ont été confirmés en chirurgie par différents auteurs.

Nous-mêmes avons eu l'occasion de vérifier en clinique les résultats favorables de cette thérapeutique simple, atoxique et ne comportant aucune contre indication.

Très intéressé par l'efficacité de la solution hypertonique à 50 pour cent de Sorbitol par voie intraveineuse, nous avons essayé d'élargir notre étude, en nous plaçant à la fois sur le plan clinique et sur le plan physiologique expérimental.

C'est pourquoi, après avoir rappelé dans une première partie notre travail clinique et statistique réalisé dans le service de Monsieur le Professeur Moulonguet, nous avons dans une deuxième partie, rapporté notre expérimentation physiologique réalisée dans le laboratoire de Monsieur le Professeur Santenoise, et tenté de mettre en évidence les effets du produit sur l'organe isolé et sur l'animal entier.

La discussion de notre expérimentation physiologique nous a permis de dégager certaines hypothèses qui paraissent satisfaire à l'explication du processus d'action du Sorbitol. Nous pensons cependant qu'elles ne sont encore qu'un début et que des voies nombreuses sont ouvertes à l'étude de ces mécanismes d'action complexes, où le Sorbitol tient une place de choix.

PREMIERE PARTIE

CHAPITRE PREMIER

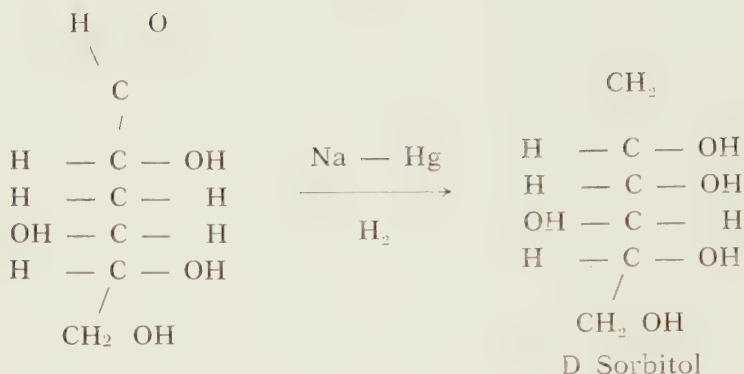
Généralités et historique du Sorbitol

Le Sorbitol se présente sous l'aspect d'une poudre blanche cristalline inodore, d'une saveur légèrement sucrée, très hygroscopiquement soluble dans l'eau, insoluble dans l'éther et la plupart des solvants habituels.

Ses constantes physiques sont les suivantes :

— poids moléculaire	182,01
— point de fusion	95°
— densité à — 5°	1,472

On peut l'extraire des produits naturels tels que la baie de sorbier (d'où son nom), de nombreux fruits de la famille des rosacées, ainsi que des algues, du tabac, etc... Au laboratoire, on le prépare à partir du glucose par réduction de la fonction aldéhyde de ce corps en présence de sodium amalgamé :

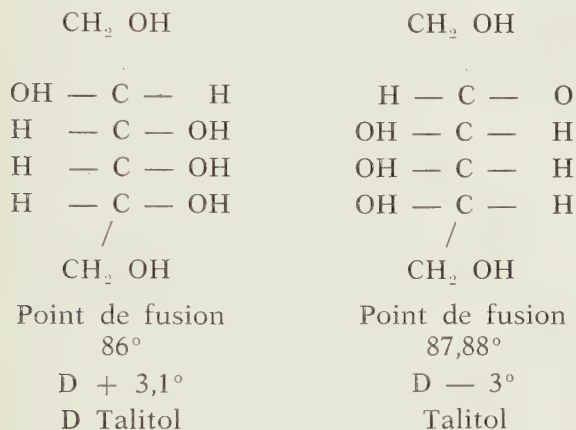
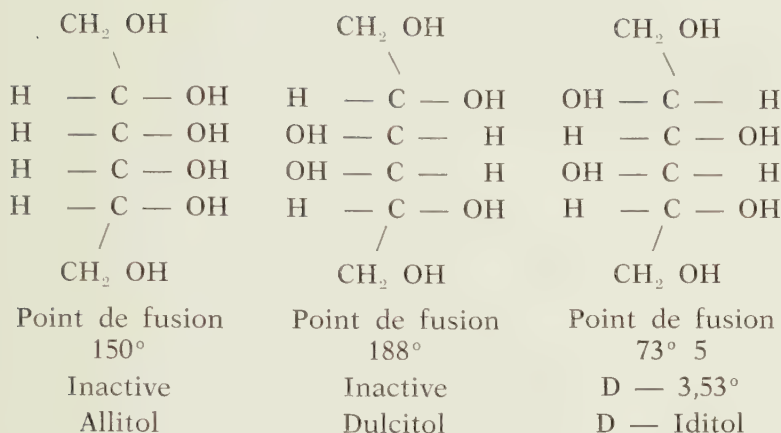


Il s'agit d'un Hexitol faisant partie du groupe des polyols dont le plus simple dans la série aliphatique est le glycol. En montant dans la série on trouve les tétritols, les pentitols et enfin les hexitols.

METABOLISME INTERMEDIAIRE.

Les hexitols sont représentés par Mannitol, Sorbitol, Allitol, Dulcitol, Iditol, Talitol, dont les formules suivantes montrent les différentes structures des hexa-alcools sucrés :

$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \text{ OH} \\ \diagdown \\ \text{OH} - \text{C} - \text{H} \\ \text{OH} - \text{C} - \text{H} \\ \text{H} - \text{C} - \text{OH} \\ \text{H} - \text{C} - \text{OH} \\ / \\ \text{CH}_2 \text{ OH} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \text{ OH} \\ \diagdown \\ \text{H} - \text{C} - \text{OH} \\ \text{H} - \text{C} - \text{OH} \\ \text{OH} - \text{C} - \text{H} \\ \text{OH} - \text{C} - \text{H} \\ / \\ \text{CH}_2 \text{ OH} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \text{ OH} \\ \diagdown \\ \text{H} - \text{C} - \text{OH} \\ \text{H} - \text{C} - \text{OH} \\ \text{OH} - \text{C} - \text{H} \\ \text{H} - \text{C} - \text{OH} \\ / \\ \text{CH}_2 \text{ OH} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \text{ OH} \\ \diagdown \\ \text{OH} - \text{C} - \text{H} \\ \text{H} - \text{C} - \text{OH} \\ \text{OH} - \text{C} - \text{H} \\ \text{OH} - \text{C} - \text{H} \\ / \\ \text{CH}_2 \text{ OH} \end{array}$
Point de fusion 166°	Point de fusion 163°	Point de fusion 97°	
D + 28,61°	D — 28,61°	D — 1,97°	
D Mannitol	4 Mannitol	D Sorbitol	Sorbitol



Parmi ces composés se rapprochant beaucoup plus de la structure du glucose que les autres polyols, seuls le mannitol et le sorbitol ont été l'objet d'études importantes.

Le mannitol est producteur de glycogène, mais en faible quantité. En effet, il est en grande partie éliminé dans les urines, d'où son application dans le test d'exploration de la fonction glomérulaire rénale connu sous le nom de « clearance au mannitol ».

Le Sorbitol, par contre, par son pouvoir édulcorant et énergétique plus marqué équivalent à 60 pour cent de celui de la saccharose a retenu l'attention de nombreux

auteurs qui ont cherché à savoir si ce produit pouvait remplacer les hydrates de carbone dans le régime du diabétique.

En 1829, Reinwen, administrant du Sorbitol à des diabétiques, observe une augmentation du quotient respiratoire sans hyperglycémie concomitante. Par contre, Roche et Raybaud, à la même époque, dans les mêmes conditions expérimentales, constataient qu'il n'y a pas d'accroissement du Q.R.

Un peu plus tard, M. Danhoffer et S. Danhoffer observent une augmentation de la glycémie après administration de Sorbitol aux diabétiques. Kaufmann rapporte que le Sorbitol exerce un effet protecteur vis-à-vis des protéines et conseille son utilisation dans le diabète. Gottchaclt attribue à ce composé une action « insulinoexcitante ». En 1933, Bertrand et ses collaborateurs déclarent que le Sorbitol était un métabolite actif et non un produit inerte comme le soutenait Payne en Angleterre.

Tous ces résultats étaient assez contradictoires. Ce n'est qu'à partir de 1939 que les recherches entrent dans la phase active. A cette époque, Todd et ses collaborateurs montrent que l'injection intraveineuse de Sorbitol chez le chien élève le taux du sucre dans le sang mais que la même dose de mannitol était sans effet. Ces auteurs observent que 50 pour cent de la dose injectée par voie intraveineuse était métabolisée et que le reste était excrété dans les urines, confirmant les résultats de Water qui, un an plus tôt, avait constaté que le Sorbitol par voie intraveineuse produit une légère hyperglycémie chez le chien et une diminution de la courbe de tolérance du glucose de l'animal normal et dépancréatisé.

En 1940, Smith et ses collaborateurs expérimentent par voie intraveineuse chez l'homme le Sorbitol et le mannitol. Ces auteurs observent que 85 pour cent du mannitol est excrété dans les urines et seulement 32 pour cent de Sorbitol.

En 1945, Ellis et Krautz montrent que chez le singe *Macacus Rhesus* le Sorbitol était précurseur du glycogène, et que l'ingestion de ce produit pendant trois mois ne donnait pas de symptômes de toxicité. Il démontra aussi la parfaite innocuité du Sorbitol. Ces auteurs s'attachèrent aussi au problème très controversé de la valeur du Sorbitol dans le régime du diabétique. Leur étude montra que chez le sujet normal 50 g de Sorbitol augmente le quotient respiratoire au-dessus du niveau normal. L'effet est semblable avec une quantité égale de glucose. Mais si la glycémie se modifie peu après administration du Sorbitol, au contraire elle s'élève après glucose.

En 1951, A. N. Wick et Dr Drury montrèrent que le Sorbitol marqué à l'aide de carbone C^{14} injecté par voie intraveineuse chez le lapin nephrectomisé et éviscéré avait un volume de répartition correspondant au compartiment extra-cellulaire. Plus tard, ces mêmes auteurs constatèrent que chez les animaux hepatectomisés, le Sorbitol n'était pas métabolisé.

A la même époque, Blakley démontre la présence dans le foie du rat d'un enzyme, le sorbitol déshydrogénase, qui convertit le Sorbitol en fructose, ce qui suggère que le Sorbitol absorbé au niveau du tractus digestif est converti en glycogène ou glucose par la voie du fructose. Hypothèse confirmée par V. P. Seeburg, E. B. Mc Quarrie et C. C. Segor, qui constatent une élévation précoce de la fructosémie après injection intraveineuse de Sorbitol.

En conclusion, le Sorbitol est un précurseur non toxique du glycogène et du glucose par la voie du fructose. C'est en précisant les propriétés énergétiques du Sorbitol dans l'alimentation que les différents auteurs, notamment Ellis et Krautz, remarquèrent ses propriétés d'accélération du transit intestinal. Cette constatation fut reprise par de nombreux physiologistes dont les travaux montrèrent l'intérêt du Sorbitol en pathologie digestive.

CHAPITRE II

Principales actions physiologiques du Sorbitol

Par voie buccale, le Sorbitol se manifeste par d'importants effets physiologiques sur l'appareil digestif.

1. — ACTION SUR LES VOIES BILIAIRES.

Les études faites par J. Caroli ont mis en lumière l'effet cholécystokinétique du Sorbitol. Cet auteur s'appuyant sur l'étude clinique radiologique de 300 observations démontre que cette action cholécystokinétique « débute par une contraction du fond de la vésicule, apparaissant dès la 15^e minute après ingestion du produit et se poursuit par une contraction généralisée à l'ensemble de la vésicule, bien vue sur les clichés de la 30^e minute. Le produit est capable de déclencher l'effet cholécystokinétique de manière constante. L'effet de la contraction est durable. » En outre, cet auteur constate un effet de relâchement sur le sphincter d'Oddi.

Cette étude a été complétée par Plessier qui mesure, en une confrontation détaillée, l'effet des divers chologogues par des courbes chronovolumétriques, tubages

cholécystographiques, radiomanométrie et cinématographie. Cet auteur conclut que le Sorbitol agit moins rapidement que la cholécystokinine, mais, contrairement à celle-ci, provoque un relâchement précoce du sphincter d'Oddi ; le sulfate de magnésie agit comme le Sorbitol, mais de façon constante et moins puissante ; l'huile d'olive entraîne une évacuation prolongée, mais lente et finalement moins profonde que celle des autres cholagogues envisagés. L'effet commun de toutes ces substances résiderait dans la libération au niveau de la muqueuse duodénale d'une cholécystokinine endogène qui est excrétée sous forme inactive (urocholécystokinine) dans les urines.

2. — ACTION SUR L'INTESTIN.

Les propriétés accélératrices mentionnées par les premiers auteurs qui étudièrent le métabolisme du Sorbitol ont été mises en évidence par Porcher et Caroli qui constatent radiologiquement chez des sujets normaux une accélération du transit de la substance opaque après ingestion d'un mélange baryum/sorbitol. En 30 minutes environ, image complète du grêle. Cette accélération se produit également au niveau du côlon ; en 45 minutes, l'angle colique droit est visible ; en 1 h. 30, le caecum est bien dessiné. Cette constatation est confirmée par de nombreux auteurs : Joude-Decaup, Moullart, Wissmer, Gandargis, Potvin et Tessier, Sovenyl et Warro et Reinhardt.

Le Sorbitol fut rapidement adopté aussi par les cliniciens dans le traitement des constipations rebelles. Moullart, Seigneur, Mamie rapportent l'efficacité remarquable du Sorbitol, dénué de toute action secondaire, bien toléré dans le traitement des troubles de l'évacuation intestinale.

Moullart attribue les propriétés pharmacodynamiques du Sorbitol à son action mouillante. En effet, cet hexa-alcool donne, avec les acides gras, des esters non métabolisables

appelés « Spans » agents mouillants. Ils ont une action mécanique sur la muqueuse digestive suffisante pour déclencher l'action sécrétoire au niveau du carrefour duodéno-bilio pancréatique (action cholécystokinétique).

Pour Gati, Plessier, Svatos, le mécanisme d'action du Sorbitol sur l'intestin est dû à une action pharmacodynamique directe et à une stimulation de la sécrétion de villikine par voie humorale augmentant le mouvement des villosités.

3. — AUTRES ACTIONS PHYSIOLOGIQUES DU SORBITOL.

D'autres recherches sur le Sorbitol ont montré que ce produit était doué d'actions métaboliques dont nous rappelons les principales :

a) action protectrice dans l'artériosclérose expérimentale (Balatre, Barbry et Traisnel) ;

b) synthèse de la vitamine B1 et des vitamines du groupe B dans l'intestin d'animaux carencés mais dont le régime était additionné de Sorbitol (Morgan - Yudkin) ;

c) action sur l'absorption de la vitamine B12 par la muqueuse intestinale (S. Greenberg).

Plus récemment, en dehors des états pathologiques hépatobiliaires, des troubles de l'évacuation intestinale et des examens de radiologie digestive, le Sorbitol, par son action péristaltogène, est entré dans le traitement des rétentions gazeuses post-opératoires à la suite d'une communication princeps de Fellus et Setbon à l'Académie de chirurgie. Cette nouvelle thérapeutique des atonies intestinales post-opératoires a retenu notre attention et nous avons essayé d'en dégager les principaux effets dans une étude statistique et physiologique.

CHAPITRE III

Étude clinique et statistique

Pendant plusieurs mois nous avons expérimenté l'utilisation du Sorbitol dans le traitement des rétentions gazeuses post-opératoires (chirurgie générale) et nous exposons ici nos résultats chez deux séries d'opérés groupant chacune 50 cas des deux sexes et d'âge différent.

Le produit que nous utilisons est un soluté hypertonique de Sorbitol, titrant 500 grammes par litre, soit 10 grammes par ampoule de 20 ml, en injection endoveineuse qui doit être non diluée et injectée en 10 à 60 secondes.

S'il est communément admis d'appeler premier jour opératoire le jour qui suit l'intervention, nous avons préféré, pour être plus précis, substituer à la notion de jour, la notion d'heure. L'origine des temps, T_0 , pour chaque opéré sera fixé à la fin de l'intervention.

HORAIRE DES INJECTIONS:

Dans ce travail, nous n'avons, pour la facilité de l'expérimentation, tenu compte que des opérés ayant subi une intervention au cours de la matinée opératoire. Dans les autres cas, les temps seront évidemment décalés suivant l'heure de l'intervention.

Les horaires que nous avons adoptés sont les suivants à partir du temps To :

- 1^{re} injection à la 20^e heure,
- 2^e injection à la 26^e heure,
- 3^e injection à la 44^e heure,
- 4^e injection à la 50^e heure,
- 5^e injection à la 68^e heure,
- 6^e injection à la 74^e heure.

Répétons que le nombre d'injections est fonction du résultat obtenu.

Pour évaluer dans le temps le délai d'action de la thérapeutique, nous avons utilisé des périodes de 12 heures, ainsi que le montre le tableau suivant, la première période débutant 20 heures après To.

— *Première période* : 20^e heure à la 32^e heure (correspondant au premier jour qui suit l'intervention) ;

— *Deuxième période* : 32^e heure à la 44^e heure (correspondant à la 2^e nuit qui suit l'intervention) ;

— *Troisième période* : 44^e heure à la 56^e heure (correspondant au 2^e jour opératoire) ;

— *Quatrième période* : 56^e heure à la 68^e heure (correspond à la nuit qui succède) ;

— *Cinquième période* : 68^e heure à la 80^e heure (correspond au 3^e jour opératoire).

Telles sont les modalités que nous nous sommes imposées, tant pour l'expérimentation proprement dite, que pour l'appréciation des résultats.

Comme nous l'avons dit précédemment, nous avons classé nos opérés en deux séries correspondant chacune à un horaire d'injection différent, le nombre d'injections étant fonction, pour chaque cas, de la rapidité du résultat obtenu.

Chacune de ces séries a fait l'objet d'une étude comparable avec une série témoin homologue.

I. - Première série comportant 50 opérés ayant été traités par le Sorbitol hypertonique intraveineux à partir de la 20^e heure.

Dans cette série, comme le montre le tableau qui va suivre :

— 29 opérés ont reçu une injection à la 20^e et à la 26^e heures,

— 15 opérés ont reçu une injection à la 20^e, 26^e et 44^e heures,

— 6 opérés ont reçu une injection à la 20^e, 26^e, 44^e et 50^e heures.

RESULTATS :

Dans la série avec Sorbitol, on note :

Sur 50 opérés :

— 29 cas positifs dans les 32 premières heures, soit 58 %,

— 15 cas positifs entre la 32^e et la 44^e heures, soit 30 %.

Ce qui nous donne, pour les 44 premières heures, un résultat positif global de 88 %.

— 6 cas positifs entre la 44^e et la 56^e heures, soit 12 %.

Ce qui nous donne, pour les 56 premières heures, un résultat positif global de 100 %.

Dans la série témoin :

Sur 50 cas :

— 16 ont rendu leurs gaz dans les 32 premières heures, soit 32 %,

— 12 entre la 32^e et la 44^e heures, soit 24 %, d'où un résultat global de 56 %,

— 12 entre la 44^e et la 56^e heures, soit 24 %, d'où un résultat global de 80 %,

- 8 entre la 56^e et la 68^e heures, soit 16 %, d'où un résultat de 96 %,
- 2 entre la 68^e et la 80^e heures, soit 4 %, d'où un résultat global de 100 %.

Ces résultats sont consignés dans les deux tableaux suivants et sont parfaitement mis en évidence sur le graphique où nous avons porté en abscisse les temps et en ordonnée le pourcentage d'opérés ayant émis leurs gaz dans les 100 premières heures.

TABLEAU I
Première série traitée par le sorbitol intraveineux
Délai d'émission des gaz

Injection de 20 ml de Sorbitol intraveineux

Nature de l'intervention	Nombre de cas	20 ^e H. 32 ^e H. 44 ^e H. 56 ^e H. 68 ^e H. 80 ^e H.					
		1 ^{er} jour opérat.	Nuit	2 ^e jour opérat.	Nuit	3 ^e jour opérat.	
Appendicite	12	11	1				
Hernie inguinale	11	9	2				
Grossesse extra-utérine	3	1	2				
Hystérectomie	5	2	2	1			
Cholécystectomie	4	3	1				
Adénomectomie prostatique	6	2	3	1			
Néphrectomie	4	1	2	1			
Cystectomie totale	2		1	1			
Occlusion du grêle	2		1	1			
Gastrectomie totale	1			1			
Total	50	29	15	6			
Pourcentage partiel		58 0/100	30 0/100	12 0/100			
Résultat global		58 0/100	88 0/100	100 0/100			

Graphique comparatif
entre la première série (50 cas)
et la série témoin (50 cas).

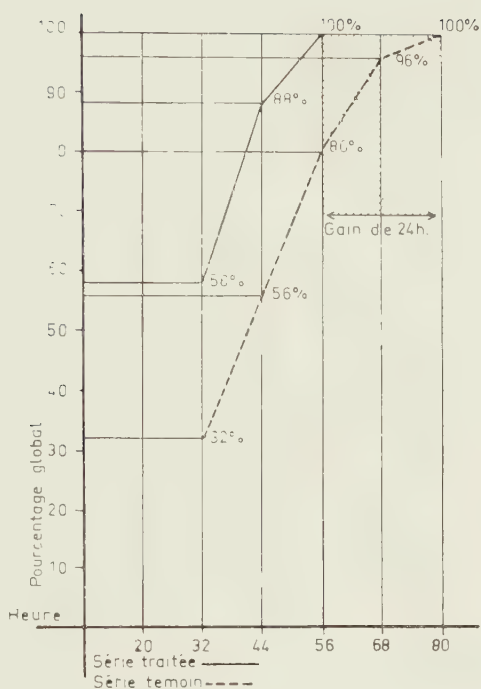


TABLEAU II

Première série témoin portant sur 50 cas

Délai d'émission des gaz

Nature de l'intervention	Nombre de cas	20 ^e H. 32 ^e H. 44 ^e H. 56 ^e H. 68 ^e H. 80 ^e H.					
		1 ^{er} jour opérat.	Nuit	2 ^e jour opérat.	Nuit	3 ^e jour opérat.	
Appendicite	12	8	4				
Hernie	11	8	3				
Grossesse extra-utérine . .	3		1	2			
Hystérectomie	5		1	2	2		
Cholécystectomie	4		1	3			
Adénomectomie prostatique	6		2	3	1		
Néphrectomie	4			2	2		
Cystectomie totale	2				2		
Occlusion du grêle avec résection	2				1	1	
Gastrectomie totale	1					1	
Total	50	16	12	12	8	2	
Pourcentage partiel		32 %	24 %	24 %	16 %	4 %	
Pourcentage global		32 %	56 %	80 %	96 %	100 %	

DISCUSSION :

Ces résultats montrent une reprise plus précoce du transit intestinal sous l'effet du Sorbitol intraveineux. *En moyenne, le délai d'émission des gaz est raccourci de 24 heures, quelle que soit la nature de l'intervention.*

On peut reprocher à cette série expérimentale de comporter une forte proportion de hernies et d'appendicites, 23 cas sur 50. En effet, il est communément admis de dire que chez ces opérés l'atonie intestinale est de courte durée. D'ailleurs l'étude comparative du lot avec Sorbitol et du lot témoin confirme cette opinion puisque nous avons :

— *Lot avec Sorbitol intraveineux :*

11 appendicites	} ont émis leur gaz dans
9 hernies	

— *Lot témoin :*

8 appendicites	} ont émis leur gaz dans
8 hernies	

La différence est bien faible et il serait difficile de juger de l'activité d'un produit sur de tels chiffres. Aussi, dans l'exposé de nos résultats nous n'avons pas attaché trop d'importance aux pourcentages fort évocateurs du nombre d'opérés ayant rendu leurs gaz dans les 32 premières heures, mais au contraire, nous nous sommes efforcés de souligner l'activité du Sorbitol sur un ensemble d'opérés les plus divers, activités se traduisant par une diminution d'environ 24 heures du délai normal d'émission des gaz.

Dans la suite de notre expérimentation, nous avons exclu appendicectomies et hernies et modifié l'horaire de nos injections dans le but de mieux étudier la valeur du produit.

II. - Série comportant 50 opérés ayant été traités par le Sorbitol hypertonique intraveineux à partir de la 4^e heure.

Dans cette seconde série, comme le montre le tableau suivant :

— 8 opérés ont reçu une injection à la 4^e, 8^e, 20^e et 26^e heures,

— 23 opérés ont reçu une injection à la 4^e, 8^e, 20^e et 44^e heures,

— 18 opérés ont reçu une injection à la 4^e, 8^e, 20^e, 26^e, 44^e et 50^e heures,

— 1 opéré a reçu une injection à la 4^e, 8^e, 20^e, 26^e, 44^e, 50^e et 68^e heures.

RESULTATS :

Dans la série avec Sorbitol, on note que :

— 8 opérés ont présenté un résultat positif dans les 32 premières heures, soit 16 %,

— 23 opérés ont présenté un résultat positif entre la 32^e et la 44^e heures, soit 46 %.

Ce qui nous donne pour ces 44 premières heures, un résultat global de 62 %.

— 18 opérés ont présenté un résultat positif entre la 44^e et la 56^e heures, soit 36 %.

Ce qui nous donne pour ces 56 premières heures, un résultat global de 98 %.

— 1 opéré a présenté un résultat positif entre la 56^e et la 68^e heures, soit 2 %.

Ce qui nous donne pour ces 68 premières heures, un résultat global de 100 %.

Dans la série témoin :

Aucun opéré n'a émis ses gaz dans les 32 premières heures.

- 5 opérés l'ont fait entre la 32^e et la 44^e heures, soit 10 %,
- 19 opérés l'ont fait entre la 44^e et la 56^e heures, soit 38 %,
soit un pourcentage global de 48 %,
- 18 opérés l'ont fait entre la 56^e et la 68^e heures, soit 38 %,
ou un pourcentage global de 86 %,
- 7 opérés l'ont fait entre la 68^e et la 80^e heures, soit 14 %,
ou un pourcentage global de 100 %.

Les deux tableaux suivants ainsi que le graphique montrent, comme pour la première série, le gain de temps appréciable obtenu par la thérapeutique au Sorbitol intra-veineux.

Cependant, si l'activité du Sorbitol se traduit par une reprise plus précoce du transit intestinal et, si comme dans notre première série, le délai d'émission des gaz par rapport à la série témoin est raccourci de 24 heures, les injections à la 4^e et 8^e heures ne modifient en rien nos résultats et nous paraissent inutiles.

Injection de 20 ml de Sorbitol intraveineux

Nature de l'intervention	Nombre de cas	20 ^e H.	32 ^e H.	44 ^e H.	56 ^e H.	68 ^e H.	80 ^e H.
		1 ^{er} jour opérat.	Nuit	2 ^e jour opérat.	Nuit	3 ^e jour opérat.	
Prostate	9	5	4				
Hystérectomie	7	2	3	2			
Gastrectomie totale	3		2	1			
Occlusion du grêle avec résection	4		1	3			
Pexie utérine	2		2				
Cystectomie totale avec urétérotomie cutanée	3		1	2			
Kyste de l'ovaire ou ovariectomie	5		3	2			
Cholécystectomie	4	1	3				
Cystectomie totale avec remplacement	3		1	1	1		
Colectomie pour cancer . .	4		1	3			
Néphrectomie	6		2	4			
Total	50	8	23	18	1		
Pourcentage partiel		16 %	46 %	36 %	2 %		
Pourcentage global		16 %	62 %	88 %	100 %		

Graphique comparatif
entre la deuxième série (50 cas
et la série témoin (50 cas

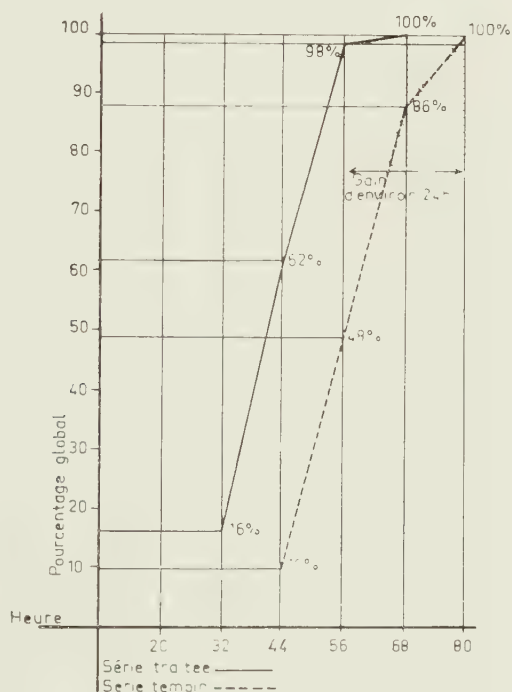


TABLEAU IV
Deuxième série témoin
Délai d'émission des gaz

Nature de l'intervention	Nombre de cas	20 ^e H. 32 ^e H. 44 ^e H. 56 ^e H. 68 ^e H. 80 ^e H.					
		1 ^{er} jour opérat.	Nuit	2 ^e jour opérat.	Nuit	3 ^e jour opérat.	
Hystérectomie	7		1	3	3		
Cholécystectomie	4		1	3			
Adénomectomie prostatique	9		2	5	2		
Néphrectomie	6			4	2		
Cystectomie totale	3				2	1	
Occlusion du grêle avec résection intestinale	4				2	2	
Gastrectomie totale ou subtotale	3				1	2	
Cystectomie totale	5			3	2		
Colectomie	4				3	1	
G.E.U.	3			1	1		
Pelvi péritonite	3		1		1	1	
Total			5	19	19	7	
Pourcentage partiel		0 0%	10 0%	10 0%	38 0%	14 0%	
Pourcentage global		0 0%	10 0%	48 0%	86 0%	100 0%	

Au terme de cette expérimentation, nous avons cherché à savoir si le glucose, dont la structure chimique se rapproche le plus de celle du Sorbitol, ne pouvait pas avoir une action, comme ce dernier, sur les rétentions gazeuses post-opératoires.

Nous avons procédé à une étude comparative de ces deux produits dans les mêmes conditions expérimentales : solution hypertonique à 50 g pour cent, à la dose de 20 ml en injection intraveineuse en 30 à 60 secondes dès la 20^e heure après l'intervention, et au rythme d'une injection bi-quotidienne les jours suivants, si nécessaire.

Nous avons constaté que, dans la série des malades traités à l'aide du soluté hypertonique de glucose, le délai d'émission des gaz était égal à celui de nos séries témoin *sans Sorbitol*.

Ceci permet de penser que le Sorbitol a une action qui lui est propre et que son métabolisme diffère de celui du glucose.

Nous avons vérifié ensuite qu'une perfusion de 500 ml de soluté hypertonique de Sorbitol passant en 4 heures, était sans effet. De même, nos essais à l'aide de *soluté isotonique* de Sorbitol, soit en injection endoveineuse de 20 ml, soit en perfusion lente de 500 ml, se sont avérés négatifs.

En conclusion, cette thérapeutique des rétentions gazeuses doit être faite d'une solution hypertonique de 20 ml de Sorbitol à 50 pour cent en injection endoveineuse en 30 à 60 secondes, dès la 20^e heure après l'intervention et continuée au rythme d'une injection bi-quotidienne.

En outre, nous avons cherché à mettre en évidence cliniquement un mécanisme d'action du Sorbitol intraveineux.

Nous avons écarté tout d'abord une action péristaltogène de la bile. Cette action, incontestable par voie buccale, est négligeable par voie endoveineuse. A l'appui de ce fait, l'absence d'effet du Sorbitol dans les cholécystectomies où le flux biliaire est dérivé en grande partie par un drain de Kher.

En nous appuyant sur les autres effets physiologiques du Sorbitol par voie buccale, nous avons suspecté une action d'origine vitaminique.

Nous avons employé à tour de rôle et, en association, la vitamine B 12 dont l'absorption est augmentée dans la lumière intestinale sous l'effet du Sorbitol (Nabet et Wolff), les vitamines B 1, B 6 (Morgan, S. Yudkin, Watson), la vitamine C, dont la concentration dans le sang est augmentée sous l'effet du Sorbitol alors que le glucose entraverait cette action (Garnier). Ces différentes vitamines dans le traitement des rétentions gazeuses se sont montrées inefficaces.

Devant la négativité de ces différents résultats, nous avons été conduit à faire une étude expérimentale sur l'animal entier et l'organe isolé pour expliquer le mécanisme d'action du Sorbitol hypertonique par voie intraveineuse. L'exposé de ce travail sera l'objet de notre deuxième partie.

DEUXIEME PARTIE

Dans nos observations cliniques quotidiennes, nous avons remarqué dans les deux heures qui suivent l'injection de Sorbitol à la 20^e et 26^e heures (lendemain de l'intervention) des gargouillements intestinaux, témoins de la reprise du péristaltisme et, d'autre part, la disparition de la douleur de distension gazeuse. Ces faits témoignent de la reprise de la motilité intestinale. Nous avons donc été amené à étudier le mécanisme d'action physiologique du Sorbitol intraveineux.

Après avoir rappelé brièvement l'innervation du petit intestin et du côlon, nous exposerons les principales théories de l'automatisme intestinal.

Ensuite, dans un second chapitre, nous citerons les principales substances physiologiques stimulantes et inhibitrices de la motilité intestinale.

Dans un troisième chapitre, nous ferons l'exposé de notre expérimentation et nos conclusions feront l'objet du chapitre IV.

CHAPITRE PREMIER

Innervation intestinale et colique

I. — INNERVATION DU PETIT BASSIN.

a) *Innervation intrinsèque :*

La paroi du petit intestin est composée de fibres musculaires longitudinales et de fibres circulaires. La couche musculaire longitudinale est externe. La couche musculaire circulaire est interne et plus épaisse. Entre les deux couches se trouve le plexus nerveux d'Auerbach. Dans la sous-muqueuse s'étale le plexus de Meissner. Ces deux plexus sont connectés par des filets nerveux qui traversent les fibres musculaires et circulaires. Le plexus d'Auerbach contient un plus grand nombre de cellules ganglionnaires que le plexus de Meissner.

b) *Innervation extrinsèque :*

La motilité intestinale subit les influences des nerfs extrinsèques para-sympathiques et sympathiques. Le para-sympathique, dont les filets sont connectés avec les ganglions du plexus d'Auerbach, augmente les mouvements intestinaux. Par contre, le sympathique les inhibe. La plus grande partie des fibres sympathiques emprunte à la sortie

de la moelle le nerf splanchnique jusqu'au ganglion coeliaque et au ganglion mésentérique supérieur. De là, les fibres post-ganglionnaires gagnent sans interruption les cellules musculaires de la paroi de l'intestin. Les nerfs extrinsèques ont une influence sur le tonus intestinal; le parasympathique l'augmente, le sympathique le diminue.

c) *Innervation des sphincters:*

Le sympathique provoque la contraction des sphincters, le parasympathique a un effet inhibiteur.

II. — AUTOMATISME INTESTINAL.

a) *Théorie myogène.*

Les contractions rythmiques, segmentaires et pendulaires, sont pour certains auteurs, d'origine myogénétique. Elles dépendent de la propriété du muscle intestinal lui-même. Elles ne sont pas abolies par la cocaïne et la nicotine. Un segment d'intestin bat rythmiquement dans un bain de cocaïne à 1/4.000. W. Alvarez et Mahoney L. S., puis J.A. Guner et Undertrill S.W.F., observent qu'après ablation de la couche musculaire longitudinale, et de la sous-muqueuse, la couche musculaire circulaire continue à être animée de contractions. Dans cette expérience, tous les plexus nerveux intrinsèques et extrinsèques sont supprimés.

b) *Théorie humorale:*

Pour d'autres auteurs, Kahane et Levy, l'intestin isolé libre dans le bain, de la choline ou du moins des substances choliniques. Cette libération importante au début va en décroissant. Les contractions spontanées suivent la même courbe et cessent quand l'intestin est décholinisé.

Les observations de Fèlberg W., Rosenfeld P., Pflugers prouvent que l'intestin est capable de synthétiser lui-même, l'acétylcholine après innervation extrinsèque. Ces auteurs dosent la quantité d'acétylcholine libérée et la quantité d'acétylcholine contenue dans l'organe lui-même au bout d'un certain temps d'activité. Ils trouvent une quantité plus grande d'acétylcholine libérée dans le bain de tyrode que dans l'extrait du tissu intestinal lui-même.

Les travaux de Goffaert et de Felberg W. ont montré l'existence d'une diastase, la choline acétylase dans la paroi de l'intestin, et que la plus forte synthèse d'acétylcholine a lieu au niveau de la muqueuse.

INNERVATION DE L'ESTOMAC,
DU PETIT INTESTIN ET DU COLON PROXIMAL
(Ext. de Best et Taylor)

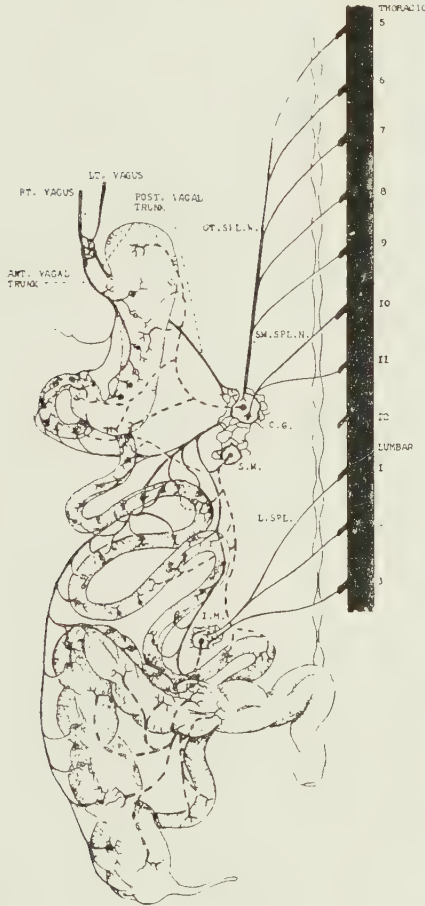


FIG. 205. Diagram of the innervation of the stomach, small intestine and proximal part of the colon. GT. SPL.N., great splanchnic nerve; SM.SPL.N., small splanchnic nerve; L.SPL., least splanchnic nerve; C.G., celiac ganglion; S.M., superior mesenteric ganglion; I.M., inferior mesenteric ganglion. Continuous lines, vagal and sympathetic preganglionic fibers; broken lines, sympathetic postganglionic fibers; ganglion cells and postganglionic fibers of vagus in gastro-intestinal wall.

CHAPITRE II

Actions des principales substances ou facteurs agissant sur la motilité intestinale

I. — SUBSTANCES STIMULANT LA MOTILITE INTESTINALE.

A côté de l'acétylcholine, médiateur spécifique de la motricité intestinale, d'autres substances ont une action sur la musculature lisse. On trouve l'histamine, l'entéramine, la bradykinine, la substance P.

a) *Histamine* — substance que l'on trouve dans l'intestin au niveau de la sous-muqueuse, serait sécrétée par les éléments nerveux contenus dans cette couche de la paroi intestinale.

C'est une substance :

- 1° — *thermostable*, en milieu acide. En milieu alcalin, certains extraits sont détruits par la chaleur,
- 2° — *dialysable*, du fait de la petitesse de sa molécule,
- 3° — *inactivée*, par l'action de la trypsine,
- 4° — *détruite* par les nitrates,
- 5° — *inactivée* par les anti-histaminiques,

6° — *inactive* sur l'intestin fortement nicotinisé (au-dessus de 250 mg par ml de nicotine),

7° — *active* sur l'intestin de cobaye, action rapide et immédiate, inactive sur l'intestin de lapin.

b) *Enteramine* — cette substance encore appelée (5 hydroxytryptamine) se trouve en abondance dans la muqueuse intestinale. Ses effets sont bloqués par l'atropine. Elle est sans effet sur l'intestin du lapin. Au point de vue chimique elle est thermostable en milieu alcalin ; elle est inactive par désamination et par le formol et l'iode et présente un spectre caractéristique des dérivés du phénol.

c) *Bradykinine* — la bradykinine est une polypeptide endogène qui se forme par action de divers enzymes sur la fraction globulinique du plasma sanguin. Elle provoque une contraction lente des muscles lisses. Elle peut être considérée comme une hormone tissulaire. La formule de nonapeptide est connue et sa synthèse a été réalisée.

H - Arg - Pro - Pro - Gly - Phé - Ser - Pro - Phe - Arg - OH

d) *Substance P* — il s'agit d'un polypeptide qu'on trouve dans les différentes couches de l'intestin plus particulièrement dans la musculaire muqueuse.

Son activité se rencontre au niveau du système nerveux central et périphérique. On en trouve aussi de grandes quantités dans l'hypothalamus et l'hypophyse ainsi que dans les nerfs moteurs et neuro-végétatifs et les ganglions périphériques. La quantité la plus importante a été obtenue au niveau de la moelle et des fibres sympathiques préganglionnaires. Son action physiologique se manifeste surtout au niveau de l'iléon chez le cobaye et du jéjunum chez le lapin. Cette action n'est pas entravée par la nicotine, la cocaïne, le bromure de tétraéthylammonium et l'iodure d'hexaméthonium. Il s'agit donc d'une action directe sur la fibre musculaire lisse.

En conclusion, l'abondance de plusieurs substances réparties dans les différentes couches de la paroi intestinale et capables de stimuler la motilité intestinale, ne permet pas d'apprécier encore la part respective de chacune d'elles dans le déroulement de l'activité motrice de l'intestin.

Il n'est pas sûr que l'acétylcholine ou l'histamine constituent un facteur essentiel de l'activité spontanée de l'intestin et même plusieurs recherches suggèrent que la substance P est plus à même de constituer un stimulant physiologique de l'activité spontanée de l'intestin que toute autre substance connue jusqu'ici.

D'autres hormones ont une activité sur la motricité de l'intestin, citons l'insuline, la pitressine. Il s'agit aussi comme la bradykinine, la substance P, de composés de nature polypeptidique. Peut-on attribuer à ces substances un rôle biochimique dans le métabolisme intermédiaire cellulaire en favorisant l'action de certaines diastases ? Quoi qu'il en soit ces composés ont une entité chimique et physiologique indiscutable.

II. — SUBSTANCES ET FACTEURS INHIBANT LA MOTILITE INTESTINALE.

a) L'*Adrénaline* inhibe les mouvements intestinaux en provoquant une hypotonie de la musculature lisse intestinale. Ella Mohme Lundholm démontre dans une série d'expériences sur l'intestin isolé, que cet effet est lié à l'augmentation du catabolisme glucidique. Cet auteur mesurant la consommation d'oxygène chez le cobaye constate que cette consommation est augmentée par l'adrénaline si cette drogue est administrée avant ergotamine. Si elle est administrée après ergotamine, l'effet ne se manifeste pas. L'auteur suppose donc que l'augmentation de la consommation d'oxygène est un effet secondaire de l'adrénaline,

que l'effet principal est une augmentation de la glycolyse.

Lundholm chercha à confirmer cette hypothèse. L'administration d'adrénaline à l'animal lui montra une augmentation du taux d'acide lactique dans le sang. De même, sur l'organe isolé, l'addition d'adrénaline provoque une augmentation de la concentration d'acide lactique du bain de tyrode. En outre, l'addition d'acide lactique au bain inhibe comme l'adrénaline les mouvements automatiques intestinaux.

Cet auteur, par l'emploi de substances inhibant la glycolyse, inhibe l'action de l'adrénaline et la formation d'acide lactique.

Cette augmentation du catabolisme glucidique entraîne des modifications du pH par accroissement de la formation d'acide dicarboxylique.

b) *le pH* — La contraction de la musculature lisse de l'intestin isolé varie avec le pH comme le démontrent les travaux de Robert Furchgott et Marilyn Wales, Evans et Uhderhill, Frazer et Oetcingen bien auparavant avaient constaté ce fait.

Furchgott et Wales constatent qu'à des pH variant de 5,35 à 5,75 l'amplitude et la fréquence des mouvements de la préparation sont notablement plus basses qu'au pH physiologique 7,4, mais les contractions sont très irrégulières. A pH 6,1 et 6,5 l'amplitude et la fréquence sont faiblement plus basses qu'à pH 7,4, mais les contractions sont régulières et diffèrent peu de celles observées à pH 7,4. Si, par contre, on ajoute de l'acétylcholine à pH 5,35 et 5,75 on enregistre une réponse comparable à celle obtenue au pH 7,4. Ceci prouve qu'en pH acide la fibre musculaire lisse n'a pas été altérée. D'autre part, si on fait passer le pH de 5,35 à 7,4 par addition de bicarbonate, l'activité contractile de la préparation devient progressivement régulière. Mais, si on laisse la préparation pendant 60 minutes

à un pH 5,35 et 5,75 en augmentant le pH à 7,4 on ne modifie pas l'amplitude et la fréquence des mouvements qui restent irréguliers.

c) Le *potassium* — L'expérimentation animale démontre qu'un déficit en potassium important entraîne une diminution de la motilité intestinale. Chez l'homme, l'étude de la variation de la Kaliémie, après intervention chirurgicale, comme le rapporte Guerre dans sa thèse, confirme ce fait. Cet auteur étudie dans une bibliographie importante le déficit potassique chez les opérés et conclut que les atonies digestives par hypokaliémie post-opératoire sont fréquentes, mais elles se manifestent à des degrés divers, soit la plupart du temps par une simple distension abdominale, soit par un véritable iléus paralytique. Il rapporte l'opinion de certains auteurs qui voient dans la diminution du K sanguin une conséquence et non une cause. En fait, il existe des perturbations électrolytiques importantes. Ces faits peuvent s'expliquer par les modifications du pH intracellulaires et extracellulaires dues à une augmentation de la concentration des acides dicarboxyliques, produit de l'accroissement du catabolisme glucidique. La membrane cellulaire étant beaucoup plus perméable aux molécules non ionisées de ces acides qu'aux molécules ionisées.

Le déplacement du K intracellulaire s'expliquerait par la pénétration de telles molécules à l'intérieur de la cellule et par une fuite de l'eau et de cet ion dans le milieu extra-cellulaire.

d) L'*Anoxie* — R. Grandpierre, C. Franck et Morisque ont étudié l'effet de l'anoxie sur le tube digestif. Ils ont constaté que l'anoxie hypocapnique inhibe la motricité intestinale. Par contre, l'anoxie hypercapnique provoque une élévation du tonus intestinal et une augmentation parfois de façon très importante de l'activité motrice. Il semble donc logique d'admettre que, dans l'anoxie hyper-

capnique le manque d'oxygène détermine, par action centrale surtout, une diminution de la motricité intestinale, mais que cette action est normalement masquée par l'action excitatrice du gaz carbonique.

Nous avons réalisé des expériences sur l'iléon isolé du lapin au cours desquelles l'oxygénation du muscle suspendu dans la solution de tyrode était assurée alternativement tantôt avec de l'air pur, tantôt avec un mélange d'air contenant 5 ou 10 pour cent de gaz carbonique.

L'action du gaz carbonique sur le tonus du muscle et sur l'amplitude des contractions est variable d'une préparation à l'autre. Par contre, la contraction du muscle sous l'effet d'une même dose d'acétylcholine est régulièrement augmentée en présence de gaz carbonique. Le tableau suivant donne quelques exemples de l'augmentation de l'amplitude des contractions.

oxygénation du muscle par barbotage de :	hauteur des contractions en mm			
air pur	38	42	60	64
air + CO ₂ 5 %.....	43	49	80	78
air + CO ₂ 10 %.....	50	57	99	105

Nous avons étudié ensuite l'action de l'adrénaline en présence de gaz carbonique. Ayant ajouté à l'intestin en présence d'air pur des quantités variables d'adrénaline, nous avons remplacé l'air par des mélanges d'air avec 5 et 10 pour cent de gaz carbonique ; sur certaines préparations l'efficacité de l'adrénaline a diminué en présence de gaz carbonique : la diminution de l'amplitude des contractions est ici plus nette avec 10 pour cent de CO₂ qu'avec 5 pour cent. Mais à côté de ces résultats il y a eu également des préparations sur lesquelles cette action n'a pas pu être

observée et dans un seul cas seulement nous avons constaté que l'efficacité de l'adrénaline semblait être renforcée après remplacement de l'air pur par le mélange contenant le gaz carbonique.

Les résultats assez contradictoires obtenus dans le cours de ces expériences ne nous permettent pas de nous prononcer sur l'influence du CO_2 sur l'efficacité de l'adrénaline.

Nous retiendrons que l'anoxie hypocapnique inhibe la motricité intestinale et que l'anoxie hypercapnique l'augmente. Nous pensons néanmoins, à titre purement hypothétique, qu'à la suite d'une intervention chirurgicale touchant la région splanchnique, la vasoconstriction artériolo-capillaire adrénergique peut provoquer une hypercapnie locale au niveau de l'intestin et prédisposer ainsi ce dernier à la contraction spasmodique. Le spasme une fois installé provoquerait à son tour la distension gazeuse de l'intestin.

CHAPITRE III

Étude expérimentale et physiologique⁽¹⁾

a) *Recherche de l'effet du Sorbitol hypertonique par voie endoveineuse sur le système nerveux autonome chez l'homme normal et le lapin anesthésié à l'aide des réflexes solaire et oculo-cardiaque.*

Dans une première série d'expériences, nous avons cherché une action éventuelle du Sorbitol intraveineux à 50 pour cent sur l'excitabilité du système nerveux parasympathique. On sait notamment que la motilité intestinale est stimulée par le parasympathique et inhibée par le sympathique. Comme le choc opératoire provoque dans un premier temps une sympathicotomie, nous nous sommes demandé si le Sorbitol n'agissait pas en augmentant l'excitabilité parasympathique.

Nous avons étudié l'excitabilité du système nerveux chez l'homme et chez le lapin à l'aide des réflexes solaire et oculo-cardiaque.

Le réflexe solaire (R. Sol.) se pratique par la compression du plexus solaire à la région épigastrique, de chaque côté

(1) Se rapporter aux Figures I à VI en fin de volume.

de la ligne médiane, pour éviter la compression de l'aorte. La réponse est essentiellement sympathique : accélération du pouls et pincement de la tension différentielle.

Le réflexe oculo-cardiaque (Roc) se déclenche par compression des globes oculaires avec la pulpe des pouces. La réponse consiste en un ralentissement plus ou moins important des battements du cœur, pouvant aller jusqu'à l'arrêt momentané dans le cas d'une forte excitabilité parasymphatique.

Les lapins ont été anesthésiés à l'uréthane à la dose de 1 g/Kg en injection intrapéritonéale. Après entubage de la trachée, nous avons mis en place une canule de Verdin dans la veine jugulaire externe pour les injections intraveineuses. Nous avons enregistré la respiration à l'aide d'un pneumographe de Paul Bert, et la tension artérielle à l'aide d'une canule de Franck placée dans la carotide gauche et reliée à un manomètre à mercure de Ludwig. La température des lapins a été maintenue constante à l'aide d'un appareil de Miramon.

Après avoir enregistré comme témoins 2 Roc et 2 R. Sol. identiques, nous avons injecté aux lapins le Sorbitol à 50 pour cent par voie intraveineuse aux doses de 1 à 3 ml/Kg. Sur huit lapins, un a reçu 3 ml/Kg, deux ont reçu 1 ml/Kg, les cinq autres ont reçu 2 ml/Kg.

Chez aucun des huit lapins nous n'avons observé le renforcement de l'excitabilité parasymphatique. Même quand le Roc était nul au départ, ce qui était le cas le plus souvent, il est resté inchangé après administration de Sorbitol.

Le R. Sol. par contre, qui, la plupart du temps était marqué dès le début, s'est trouvé renforcé dans trois expériences sur huit. Dans deux cas l'action était faible, mais dans un cas, où au départ le Roc était légèrement positif et le R. Sol. peu marqué, ce dernier a été nettement renforcé.

L'action la plus nette a été observée environ une heure après l'injection du Sorbitol, à la dose de 1 ml/Kg dans cette expérience.

Il apparait, d'après nos expériences sur le lapin, que le Sorbitol intraveineux n'augmente pas l'excitabilité du système parasympathique, mais renforce plutôt celle du système orthosympathique.

Nous avons complété ces expériences par des observations sur des hommes, chez qui en plus du Roc et du R. Sol., nous avons enregistré également le test de la maxima. Ce dernier test est une épreuve d'exploration du système sympathique qui enregistre les modifications de la pression artérielle survenant lorsqu'on recherche le R. Sol.

Lorsque le test est positif, on note une chute de la pression maxima, une élévation de la pression minima et un écrasement de l'indice oscillométrique. Ces phénomènes n'apparaissent que chez les sujets qui ont une très forte excitabilité des centres sympathiques vaso-pulmonaires.

Après avoir enregistré chez des individus à jeun les deux réflexes et le test de la maxima témoins (voir graphiques), nous leur avons injecté par voie intraveineuse le Sorbitol à 50 pour cent, dans deux cas à la dose de 10 ml ; dans les autres cas à la dose de 20 ml. Ensuite, les réflexes et le test de la maxima ont été enregistrés de nouveau. Les résultats obtenus sur les cinq premiers malades sont consignés dans le tableau I.

TABLEAU I

N°	Nom et date	R O C		R. Sol.		Test maxima	
		Avant Sorbitol	Après Sorbitol	Avant Sorbitol	Après Sorbitol	Avant Sorbitol	Après Sorbitol
1	M. Da., 6-11-62.....	O	O	*	+	N	N
2	Mme Fe., 12-11-62.....	O	O	+	+	N	N
3	Mme Wa., 15-11-62.....	+	O	-	+	N	N
4	M. Gr., 13-11-62.....	O	O	*	+	N	+
5	M. De., 5-1-63.....	O	O	O	+	*	++
6	Mme Le., 10-1-63.....	O	O	++	++	N	+

O = nul.

* = faiblement positif.

++ = fortement positif.

+

On voit sur ce tableau, que les Roc nuls au départ restent nuls après injection de Sorbitol. Par contre, dans le seul cas où ce réflexe était positif au départ, il est devenu nul après le Sorbitol. A l'inverse, les R. Sol. faibles ou nuls au départ sont renforcés sous l'effet de l'injection. Les trois R. Sol. sans changement correspondent aux cas où ce réflexe était positif avant l'administration du produit. Dans trois cas le test de la maxima aussi est devenu positif, ce qui témoigne d'une forte augmentation de l'excitabilité orthosympathique.

En conclusion de cette série d'expériences nous constatons que le Sorbitol à 50 pour cent en injection intraveineuse n'influence pas l'excitabilité parasymphathique, mais renforce celle du système orthosymphathique. Cette action s'observe plus régulièrement chez l'homme que chez le lapin. La variation la plus nette de l'excitabilité sympathique s'observe évidemment chez les sujets qui présentent au départ un R. Sol. nul ou peu marqué.

b) Etude de l'action du Sorbitol par voie endoveineuse sur la motilité intestinale chez le lapin anesthésié.

Nous avons cherché à mettre en évidence une action du Sorbitol intraveineux sur la motilité intestinale du lapin. Nous nous attendions au départ à une augmentation de la fréquence et de l'intensité des mouvements péristaltiques.

Nous avons travaillé sur le lapin anesthésié et préparé comme pour l'étude des réflexes oculo-cardiaque et solaires (cf paragraphe a) précédent). En plus, ces animaux subissaient une laparotomie médiane et des ballonnets en caoutchouc mince ont été introduits dans l'intestin de ces lapins. Les ballonnets ont été placés principalement dans l'iléon, mais dans certaines expériences également dans le jéjunum et dans le côlon. L'enregistrement des mouvements de ce dernier semblait important, étant

donné que la substance P n'a pas d'action sur le côlon du lapin. Une fois refermée à l'aide de quelques points de suture l'incision par laquelle le ballonnet a été introduit dans l'intestin, on relie le ballonnet à un réservoir cylindrique au moyen d'un tube en polyéthylène. Le ballonnet, le tube et une partie du réservoir sont remplis de sérum physiologique, et l'ensemble est relié à une capsule de Marey, à l'aide de laquelle s'enregistrent les mouvements péristaltiques.

Les résultats de ces expériences sont les suivants :

Action du Sorbitol seul :

Nous avons obtenu 12 résultats interprétables. Dans deux cas seulement l'injection de 2 ml/Kg de Sorbitol semblait renforcer légèrement les mouvements péristaltiques de l'intestin. Dans les autres cas il n'y avait pas de renforcement de la motilité intestinale. Chez un lapin chez lequel deux injections consécutives de 5 ml de Sorbitol ont été suivies d'une augmentation à peine perceptible des contractions de l'iléon, il s'est produit une augmentation plus nette des contractions du côlon. N'ayant pas constaté d'action stimulatrice de la motilité intestinale par le Sorbitol seul, nous avons admis que celui-ci ne stimule qu'un intestin paralysé, mais reste sans action sur un intestin normal. Afin de vérifier cette éventualité, nous avons entrepris deux sortes d'expériences :

Injection de tubocurarine suivie d'injection de Sorbitol :

Nous avons voulu paralyser l'intestin à l'aide de la tubocurarine et voir ensuite, si l'injection du Sorbitol déclenche les mouvements péristaltiques de l'intestin paralysé.

Malheureusement il ne nous a pas été possible de réaliser ces expériences, pour les raisons suivantes : le

système cardio-respiratoire du lapin est plus sensible à l'action de la tubocurarine que son intestin. Une dose suffisante pour arrêter les mouvements péristaltiques provoque à coup sûr un arrêt cardiaque et respiratoire.

Nous avons observé, d'autre part, un curieux phénomène: quand la dose de tubocurarine était faible, il n'y avait pas d'arrêt du cœur et de la respiration. Quand nous avons injecté le Sorbitol à de tels lapins, nous avons plusieurs fois assisté à la mort rapide de l'animal par arrêt de la respiration et effondrement de la tension artérielle.

Injection de papavérine suivie d'injection de Sorbitol:

Nous avons essayé de remplacer la tubocurarine par la papavérine, toujours dans le but d'arrêter les mouvements péristaltiques. Encore une fois, nous étions gênés par la sensibilité plus grande du système cardio-respiratoire à l'action de la drogue. Néanmoins, dans trois cas nous avons pu administrer de faibles doses de papavérine et injecter le Sorbitol ensuite, sans provoquer la mort de l'animal. Dans ces expériences, nous avons constaté dans un premier temps une diminution du tonus intestinal avec arrêt ou diminution des mouvements péristaltiques. Après un temps variable, les mouvements reprennent, et dans un cas nous avons vu s'établir des contractions espacées de très grande amplitude.

Injection de différentes doses d'adrénaline avant et après Sorbitol:

Chez un lapin nous avons injecté par voie intraveineuse de l'adrénaline aux doses de 10 γ , 5 γ et 1,25 γ . Ensuite nous avons injecté également par voie intraveineuse 2 ml/Kg de Sorbitol. Nous avons répété ensuite les injections intraveineuses d'adrénaline de 15' à 50' après

injection de Sorbitol: Le pourcentage de l'hypertension obtenue avec la même dose d'adrénaline était plus importante après Sorbitol qu'avant l'injection de celui-ci:

Dose d'adrénaline	% d'hypertension		différence après Sorbitol
	avant Sorbitol	après Sorbitol	
10 γ	60 %	71 %	+ 11 %
5 γ	33 %	38 %	+ 5 %
1,25 γ	12 %	21 γ	+ 9 %

Nous exprimons les hypertensions en % de la T.A. juste avant l'injection, étant donné que la T.A. des lapins baisse régulièrement au cours des longues expériences.

On voit des chiffres du tableau, que les pourcentages d'hypertension sont plus importants après injection de Sorbitol.

Dans cette expérience aussi nous avons vu s'établir, après une période d'activité intestinale légèrement diminuée, des fortes contractions espacées, comme dans un cas après papavérine + Sorbitol.

Nous retenons de ces expériences, que l'injection intra-veineuse du Sorbitol seul ne semble pas influencer notablement le péristaltisme intestinal. Le Sorbitol administré après injection préalable de tubocurarine ou de papavérine exalte l'action de ces drogues sur le cœur et la respiration. L'injection de faibles doses de papavérine suivie de Sorbitol est suivie d'une diminution plus ou moins importante et durable de l'activité intestinale. Mais les contractions reprennent toujours et, bien qu'espacées, peuvent avoir des amplitudes accrues.

Il en va de même pour les contractions espacées et intenses après adrénaline et Sorbitol. Il apparaît également que le Sorbitol renforce *in vivo* l'action de l'adrénaline sur la tension artérielle. Nous pensons que l'action

du Sorbitol sur le lapin entier consiste à renforcer l'action de l'adrénaline (et accessoirement celle d'autres drogues inhibitrices) sur des muscles lisses, sans toutefois éliminer l'excitabilité de ceux-ci par l'acétylcholine, tout comme c'est le cas dans les expériences sur les organes isolés. Nous pensons que nous devons chercher dans une telle action l'explication de l'efficacité du Sorbitol dans le traitement de la rétention gazeuse post-opératoire.

c) Etude de l'action du Sorbitol hypertonique dans le bain de tyrode sur l'intestin isolé.

Comme l'action du Sorbitol dans le traitement de la rétention gazeuse semblait s'exercer principalement sur l'intestin, nous avons pensé tout naturellement à étudier une éventuelle action directe du Sorbitol sur la contraction du muscle lisse intestinal.

Technique :

Nous avons travaillé sur l'iléon du cobaye ou du lapin prélevé le jour même de l'expérience, ou la veille. Dans ce dernier cas les fragments intestinaux ont été conservés à la chambre froide dans la même solution de tyrode, que nous avons utilisée pour les expériences. Pour la composition de cette solution, pour la température du bain (38,5° C), ainsi que pour les autres détails techniques, nous nous sommes conformé aux indications de Halpern (*Arch. Intern. Pharmacodyn.* 1942, 68, 345).

Résultats :

Le Sorbitol ajouté au bain d'un fragment d'iléon de cobaye ne provoque pas la contraction de celui-ci.

L'iléon du lapin est le plus souvent animé de mouvements péristaltiques d'assez grande amplitude. On peut arrêter ces mouvements péristaltiques en ajoutant de la papavérine dans le bain.

Le Sorbitol introduit après la papavérine ne relance pas les mouvements pendulaires arrêtés par cette dernière. Au contraire, l'addition au bain de tyrode de 25 ml de quantités de Sorbitol variables de 0,2 à 1 ml arrête ou diminue fortement l'amplitude des mouvements péristaltiques.

Cette action ne s'explique pas par une altération du pH du bain, car la variation de celui-ci n'atteint que 2 ou 3 dixièmes d'unité (de 7,8 à 8,0 - 8,1 environ).

Avec les faibles doses de Sorbitol on constate souvent, qu'après une diminution passagère, l'amplitude des mouvements pendulaires augmente progressivement jusqu'à atteindre ses dimensions primitives.

Quand on arrête les mouvements péristaltiques avec de la papavérine, l'histamine et l'acétylcholine introduites dans le bain restent sans effet. Par contre, le muscle dont l'activité spontanée est ralentie ou arrêtée par le Sorbitol, reste excitable par l'acétylcholine ou par l'histamine.

L'adrénaline ajoutée au bain, conformément à son rôle physiologique, arrête ou diminue selon la dose les mouvements péristaltiques de l'intestin. Le Sorbitol ajouté avant l'adrénaline renforce l'action de celle-ci: on obtient la même action inhibitrice avec une dose d'adrénaline diminuée par rapport au témoin, ou encore, pour la même dose d'adrénaline, on observe une diminution plus forte des mouvements péristaltiques.

Nous n'avons pas pu renforcer régulièrement avec le Sorbitol l'action inhibitrice du péristaltisme de la papavérine et de la chlorpromazine, mais la synergie Sorbitol-adrénaline s'est manifestée dans toutes nos expériences.

Nous retenons de ces expériences, que le Sorbitol ne stimule pas le muscle lisse intestinal. Bien au contraire, il freine les mouvements péristaltiques de l'iléon isolé du lapin, et exalte l'action inhibitrice exercée par l'adrénaline sur ce même organe. Il nous semble important de souli-

gner, que l'action du Sorbitol n'élimine pas l'excitabilité du muscle par l'acétylcholine, son excitant physiologique.

En conclusion, après avoir obtenu un certain nombre de résultats expérimentaux, nous pouvons dire :

1) — Que nous n'avons pas pu mettre en évidence une action stimulatrice du Sorbitol sur le péristaltisme du lapin.

2) — Que l'étude de l'excitabilité du système nerveux a montré non seulement une absence d'action sur l'excitabilité parasympathique, mais, contre toute attente, une stimulation non négligeable de l'excitabilité orthosympathique.

3) — Que nous n'avons pu confirmer l'absence d'action contracturante sur l'iléon isolé du cobaye, constatée dans une expérience préliminaire. Nous avons vu également, que le Sorbitol n'influence pas l'excitabilité de l'intestin isolé par l'acétylcholine.

Mais, sur l'iléon isolé du lapin, qui est animé spontanément de mouvements pendulaires plus ou moins importants, nous avons vu, que le Sorbitol arrête momentanément et diminue parfois durablement ces mouvements pendulaires. Il est apparu également que l'addition de Sorbitol au bain de tyrode renforce l'action inhibitrice de l'adrénaline sur les mouvements péristaltiques de l'intestin isolé.

Ayant constaté le renforcement de l'excitabilité orthosympathique, la diminution des mouvements péristaltiques de l'intestin de lapin isolé, ainsi que l'exaltation de l'action de l'adrénaline sur l'intestin isolé du lapin sous l'effet du Sorbitol, nous nous sommes demandé si ce dernier n'exerçait pas son action par une inhibition de la motricité intestinale. En effet, en administrant au lapin d'abord une dose de papavérine insuffisante pour influencer la motilité

intestinale, et ensuite le Sorbitol, les mouvements péristaltiques s'arrêtent pendant quelque temps ou ralentissent notablement, après injection de ce dernier.

A la lumière de ces résultats, nous avons été amené à envisager une nouvelle hypothèse pour expliquer l'action du Sorbitol dans le traitement de la rétention gazeuse post-opératoire.

CHAPITRE IV

Discussion de l'expérimentation

Notre expérimentation personnelle nous a permis de dégager deux actions principales du Sorbitol hypertonique, que nous allons maintenant essayer de définir :

1°. — *Une action orthosympathique.*

L'injection du Sorbitol par voie intraveineuse ne déclenche aucune accélération du transit par exaltation du péristaltisme mais simplement un renforcement de l'excitabilité du système orthosympathique. Il diminue le tonus de la musculature lisse intestinale en renforçant l'action inhibitrice de l'adrénaline *in vivo*.

Chez l'opéré récent, cet effet se traduit cliniquement par la constatation d'un abdomen souple et par la disparition de la douleur de distension comme si la rétention gazeuse post-opératoire était provoquée par une contraction spasmodique et étagée de l'intestin.

2°. — *Une action métabolique.*

L'effet de l'adrénaline augmente la glycogénolyse et la production d'acides dicarboxyliques au niveau de la fibre musculaire lisse. Le pH intra-cellulaire devient acide. Furchgott et Marilyn Wales, étudiant l'effet du glucose, de l'acide pyruvique, de l'acide acétique sur les mouve-

ments automatiques de l'intestin en fonction du pH, constatent :

a) *qu'à pH 7,4*, l'addition de glucose au bain de tyrode, provoque une diminution nette des mouvements pendulaires puis, 5 à 15 minutes après, une reprise rapide des mouvements d'amplitude, égaux et même supérieurs à l'amplitude initiale. Le tonus revient aussi à son état initial.

b) *qu'à pH 6,5*, l'addition de glucose, après la période d'inhibition de l'activité contractile de la préparation, ne restitue l'amplitude des mouvements automatiques que d'une valeur égale à la moitié de l'amplitude initiale (A pH 6,1, l'amplitude n'atteint même pas ce chiffre).

A pH 7,4, en remplaçant l'addition de glucose au bain par l'acide pyruvique, ces auteurs observent que l'amplitude des mouvements redevient égale et même légèrement supérieure. Ils constatent qu'il faut une concentration moindre d'acide pyruvique que de glucose pour obtenir le même effet. L'acide acétique, par contre, a une action égale à 70 % de celle du glucose.

Contrairement au glucose, l'acide acétique et l'acide pyruvique, à forte concentration, restaurent aussi efficacement l'amplitude à pH 6,1 et pH 6,5 qu'à pH 7,4. Cela prouve qu'avec l'acide pyruvique et l'acide acétique comme source principale d'énergie de contraction, la réduction du pH ne modifie pas l'amplitude et la fréquence des mouvements. On a observé la même action avec l'acide butyrique.

Par contre, de très fortes concentrations d'acide acétique et d'acide pyruvique à pH réduit : 6,1 et 6,5, induisent une inhibition de l'activité contractile suivie d'une reprise des mouvements à fortes amplitudes. Cette période d'inhibition dure environ de 5 à 10 minutes. En outre, l'addition, à des concentrations relativement élevées, d'acides dicarboxyliques du cycle de Krebs à pH 6,1 et 6,5 est suivie aussi d'une inhibition transitoire. De ces acides, c'est

l'acide succinique qui donne l'effet inhibiteur le plus marqué, effet semblable à celui de l'acide acétique.

Pour mieux connaître la nature de cette inhibition, ces auteurs entreprennent une série d'expériences sur le muscle intestinal, dépourvu de substrat à pH 6,1. Ils provoquent de fortes stimulations avant et après addition d'acide acétique ou d'acide pyruvique, et ceci pendant la période d'inhibition de l'activité contractile qui en découle. Ces stimulations sont faites soit par addition d'acétylcholine, soit électriquement à l'aide de 2 micro-électrodes (Ag - Ag Cl) immergés dans la chambre musculaire. Avec l'une ou l'autre méthode, ils obtiennent une augmentation du tonus pendant la phase d'inhibition, toujours plus grande et toujours plus longue que par addition de substrat. Il est à noter que l'addition d'acétylcholine pendant la phase d'inhibition transitoire provoque la reprise des contractions rythmiques. Il apparaît donc, selon ces auteurs, que l'inhibition provoquée par l'acide acétique et l'acide pyruvique à très forte concentration, n'est pas liée à une inhibition de la production d'énergie par le muscle mais la conséquence d'un obstacle dans la conduction des stimuli qui ordinairement provoquent les contractions rythmiques. De plus, le fait que le tonus augmente davantage pendant la phase d'inhibition indique que l'oxydation de l'acide acétique ou d'acide pyruvique ajouté, provoque et accroît la vitesse de production d'énergie nécessaire à la conduction pendant cette période.

Ces auteurs expliquent la diminution de l'amplitude des contractions par addition de glucose à pH réduit, par une diminution de l'activité de l'héxokinase, enzyme favorisant la pénétration du glucose à l'intérieur de la cellule musculaire. De récents travaux ont montré que l'activité de l'héxokinase décroît notablement si le pH du milieu diminue.

Par contre, ils attribuent l'efficacité de l'acide pyruvique et de l'acide acétique à une plus grande perméabilité de la membrane de la cellule musculaire aux molécules non dis-

sociées qu'aux ions de ces substrats. L'inhibition induite par l'addition de fortes concentrations de ces acides serait due à la formation d'un bloc de conduction dans la transmission des potentiels d'action provoquant les mouvements spontanés du muscle intestinal.

A la lumière de ces faits, il apparaît donc que la fibre musculaire de la musculature lisse intestinale privée de l'hexokinase du fait de l'abaissement du pH ne peut utiliser le glucose comme source d'énergie. Le Sorbitol lui, semblerait par contre, pouvoir être utilisé par la cellule musculaire. Cette recharge en énergie par le Sorbitol se ferait par la voie de Emden Mayerhoff: il est transformé en fructose 1 - 6 phosphate et dégradé en acide pyruvique ou lactique avec libération d'énergie. Remarquons que dans cette hypothèse la dégradation du Sorbitol échappe à l'action de l'hexokinase nécessaire à la transformation en glucose 6 phosphate, chaînon d'entrée de la glycolyse, grâce à la fructokinase présente dans la fibre musculaire, moins sensible que l'hexokinase qui est inhibée au pH acide 6,2.

Mintz B. et ses collaborateurs ont constaté, en outre, que la synthèse de l'acétylcholine est fortement accrue par l'adjonction des coenzyme A, de cocarboxylase et d'adénosine-triphosphorique. Cette augmentation paraît donc liée au catabolisme glucidique donneur de radicaux acétyl. Le Sorbitol, mieux utilisé par la cellule, favoriserait cette synthèse.

Il nous semble donc que l'on puisse évoquer pour expliquer l'effet thérapeutique du Sorbitol, en solution hypertonique dans la rétention gazeuse post-opératoire les deux mécanismes suivants :

1°) — en cas de spasme, une action orthosympathique en synergie avec l'adrénaline endogène ;

2°) — en cas d'atonie consécutive à la non utilisation du glucose par inhibition de l'hexokinase, une action métabolique.

Conclusion

Dans ce travail, nous avons essayé de mettre en évidence, par une étude clinique et physiologique, les effets d'un nouveau mode de traitement des rétentions gazeuses post-opératoires.

Nous avons utilisé un soluté hypertonique de Sorbitol titrant 10 grammes par ampoule de 20 ml en injection intraveineuse chez deux séries d'opérés groupant chacune 50 cas de sexe et d'âge différents. Chacune de ces séries a fait l'objet d'une étude comparative avec une série témoin homologue.

Notre expérience nous a montré que chaque injection de 20 ml de la solution hypertonique de Sorbitol à 50 pour cent devait être pratiquée non diluée en 30 à 60 secondes. Tous nos essais, soit en perfusion lente de 500 ml de cette solution, ou d'une solution isotonique de Sorbitol, soit en association avec d'autres produits sont demeurés sans résultat.

L'horaire qui nous semble le plus efficace paraît être celui qui consiste à commencer la thérapeutique à la 20^e heure après l'intervention et à la continuer si nécessaire au rythme d'une injection bi-quotidienne.

Les résultats de notre étude clinique ont mis en évidence :

1°. — une réduction de 24 heures en moyenne du temps de latence entre la fin de l'intervention et le rétablissement du péristaltisme ;

2°. — chez tous nos opérés, la constatation clinique d'un abdomen souple non douloureux même en l'absence d'une émission franche de gaz ;

3°. — une parfaite tolérance du produit, dénué de toute toxicité, sans danger pour les sutures intestinales et sans inconvénient en cas d'occlusion mécanique intestinale précoce.

Dans une étude physiologique chez l'animal, nous avons essayé de rechercher l'action du Sorbitol hypertonique sur l'intestin.

Des expériences sur le lapin anesthésié ne nous ont pas permis de mettre en évidence une stimulation du péristaltisme, mais de constater un renforcement « in vivo » de l'action de l'adrénaline. L'injection successive à un lapin de l'adrénaline et du Sorbitol provoque l'apparition de contractions espacées d'une très grande amplitude.

Les expériences sur l'iléon isolé du cobaye montrent que le Sorbitol ne déclenche pas de contraction, et qu'il n'influence pas les contractions provoquées par l'histamine ou par l'acétylcholine.

Sur l'iléon isolé du lapin on constate que le Sorbitol diminue l'amplitude des mouvements péristaltiques et le tonus de l'intestin. Le Sorbitol renforce également l'action de l'adrénaline sur l'iléon isolé du lapin.

En outre, à la suite des travaux de Grandpierre et Franck sur l'effet de l'anoxémie sur le tube digestif du chien, nous avons étudié l'action du gaz carbonique sur l'iléon isolé du lapin. Nous avons constaté que l'action anoxémiant hypercapnique de ce gaz provoque, sous l'effet d'une faible dose d'acétylcholine, une augmentation régulière du tonus du muscle et de l'amplitude des contractions.

Sur ces résultats expérimentaux, que complètent quelques données bibliographiques, en particulier les travaux de E. Lundholm sur l'inhibition de la fibre musculaire par l'adrénaline, les travaux de Furchgott et M. Walles sur l'effet du pH sur la musculature lisse intestinale, on pourrait résumer le phénomène pathologique et sa correction par le Sorbitol en émettant l'hypothèse suivante :

L'atonie intestinale post-opératoire peut succéder à de multiples interventions. Les unes nécessitent l'ouverture du péritoine et l'exploration manuelle de son contenu ; d'autres respectent la grande cavité abdominale mais refoulent son contenu par la mise en place de valves ou de champs mouillés (néphrectomie, prostatectomie, sympathectomie, etc...).

Dans chaque cas, il y a soit compression, soit traction des pédicules vasculonerveux : irritation suffisante pour rompre le mécanisme qui participe à l'équilibre du système nerveux autonome. L'anesthésie, les pertes sanguines, les curarisants, viennent encore accentuer ce déséquilibre des fonctions neuro-végétatives.

L'organisme en état de choc répond par la mise en jeu du shunt hypophyso-surrénalien. Des quantités accrues d'A.C.T.H. ainsi sécrétées déclenchent la libération des hormones de la surrénale et en particulier de l'adrénaline.

Au niveau de l'intestin, l'oxygénation peut être troublée par la vasoconstriction artériolo capillaire, par la narcose, l'hémorragie, le curare. Ces facteurs peuvent se conjuguer pour provoquer une hypercapnie locale et prédisposer ainsi l'intestin à la contraction spasmodique. Le spasme, une fois installé, provoque à son tour la distension gazeuse de l'intestin par relâchement des fibres musculaires lisses dont les réserves énergétiques sont rapidement épuisées dans la lutte contre l'obstacle par accroissement du catabolisme glucidique sous l'effet de l'adrénaline.

Ainsi, on peut pensèr que l'injection du soluté hypertonique de Sorbitol à 50 pour cent, par voie intraveineuse, renforcerait par sa concentration locale élevée, l'excitabilité sympathique en favorisant le relâchement de la fibre musculaire et la sédation du spasme.

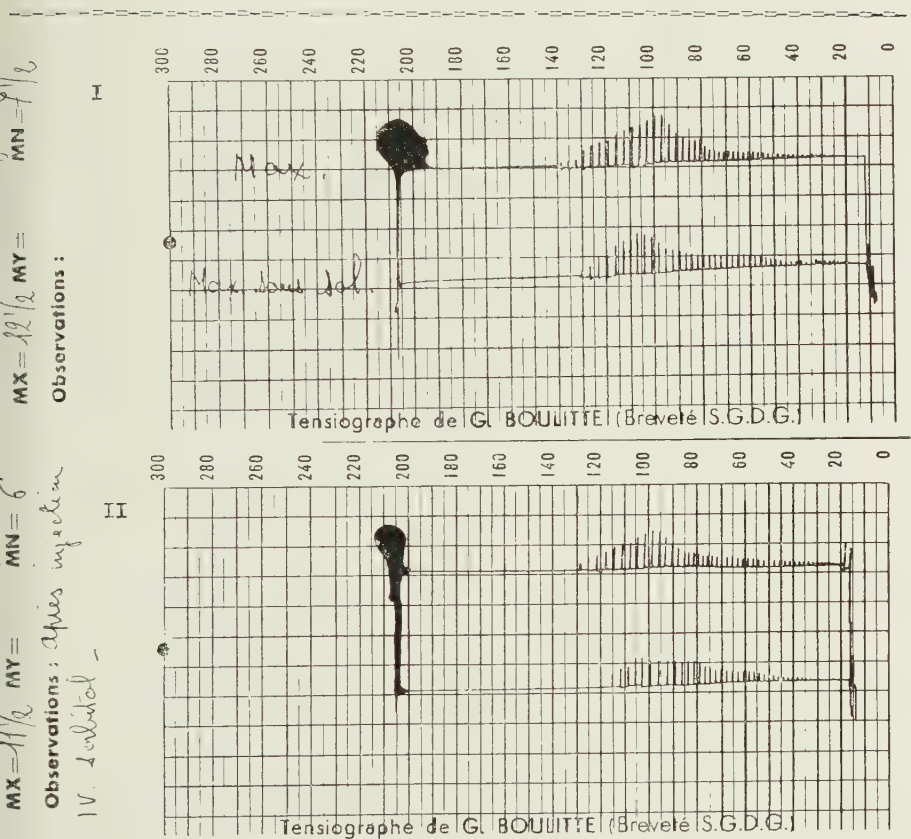
D'autre part, le Sorbitol permettrait la recharge en énergie de la cellule musculaire.

Ainsi, en plus de ses propriétés osmotiques et métaboliques, le Sorbitol intraveineux en solution hypertonique à 50 pour cent agissant sur l'adrénaline du milieu dont il renforce l'action, entraîne de ce fait un relâchement des contractures spasmodiques de l'intestin et ne modifiant pas celle de l'acétylcholine normalement présente, permet la reprise du tonus intestinal normal.

Ces constatations physiologiques pourraient, nous semble-t-il, expliquer les excellents résultats que nous avons obtenus dans le traitement des rétentions gazeuses post-opératoires.

REFLEXE SOLAIRE. — TEST DE LA MAXIMA.

Fig. I.



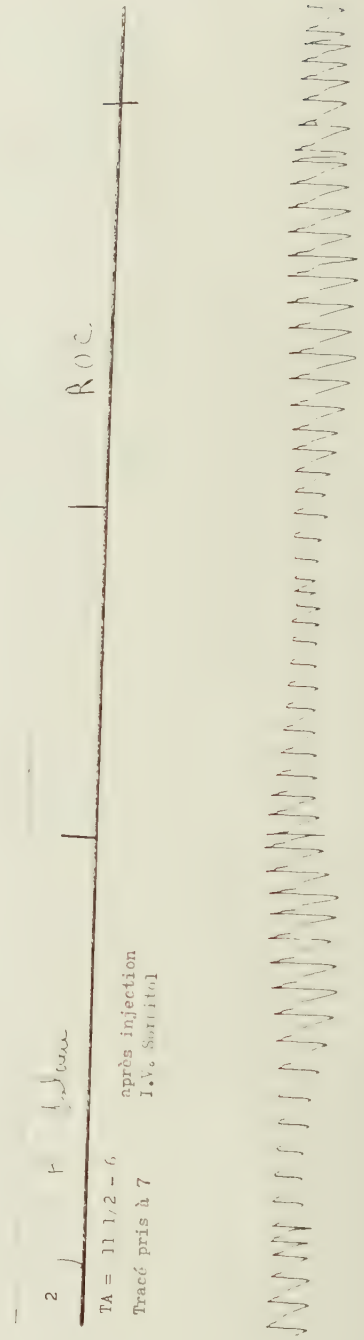
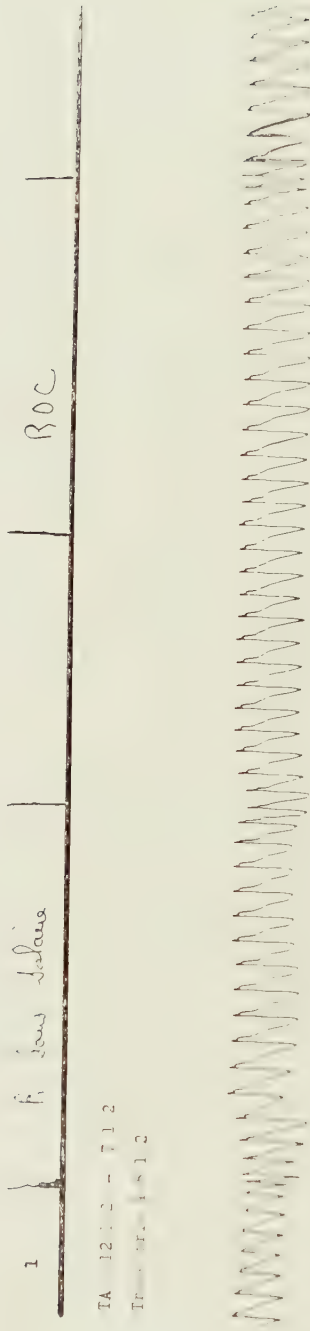
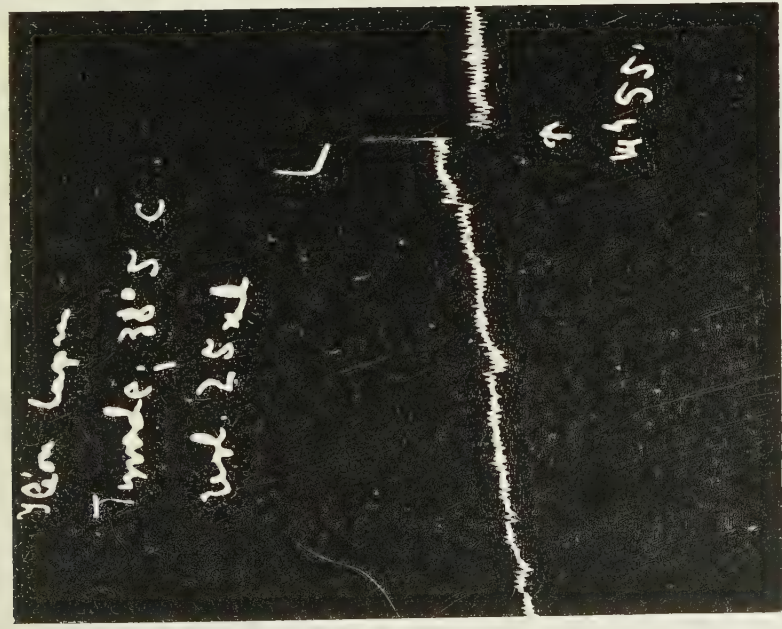
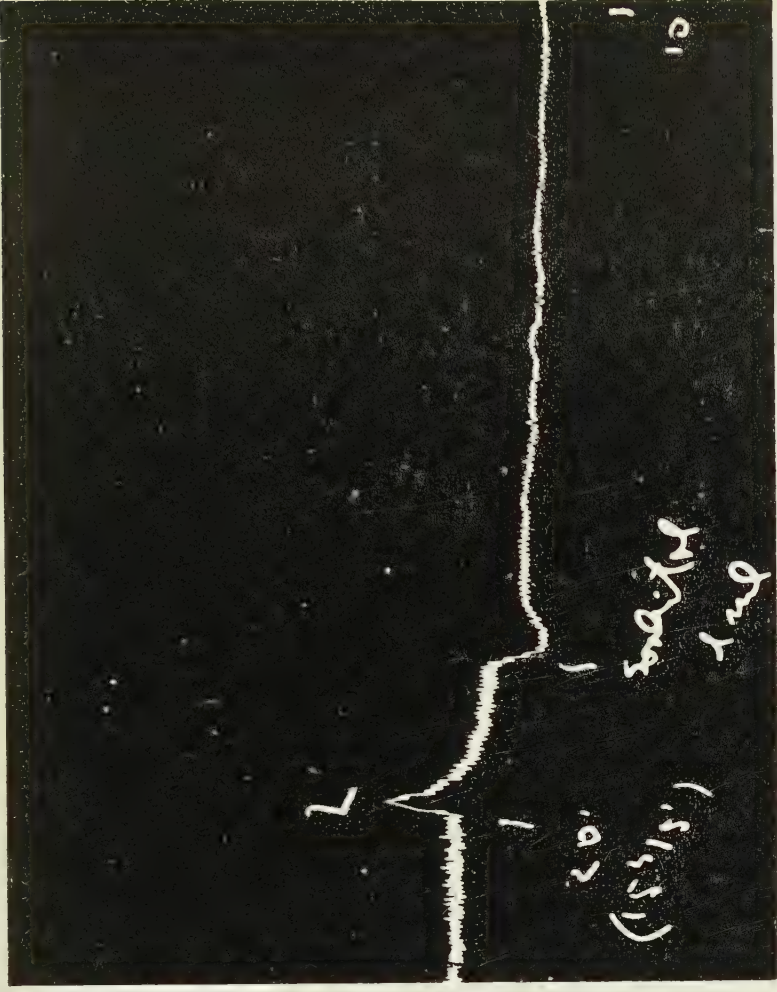


Fig. II.



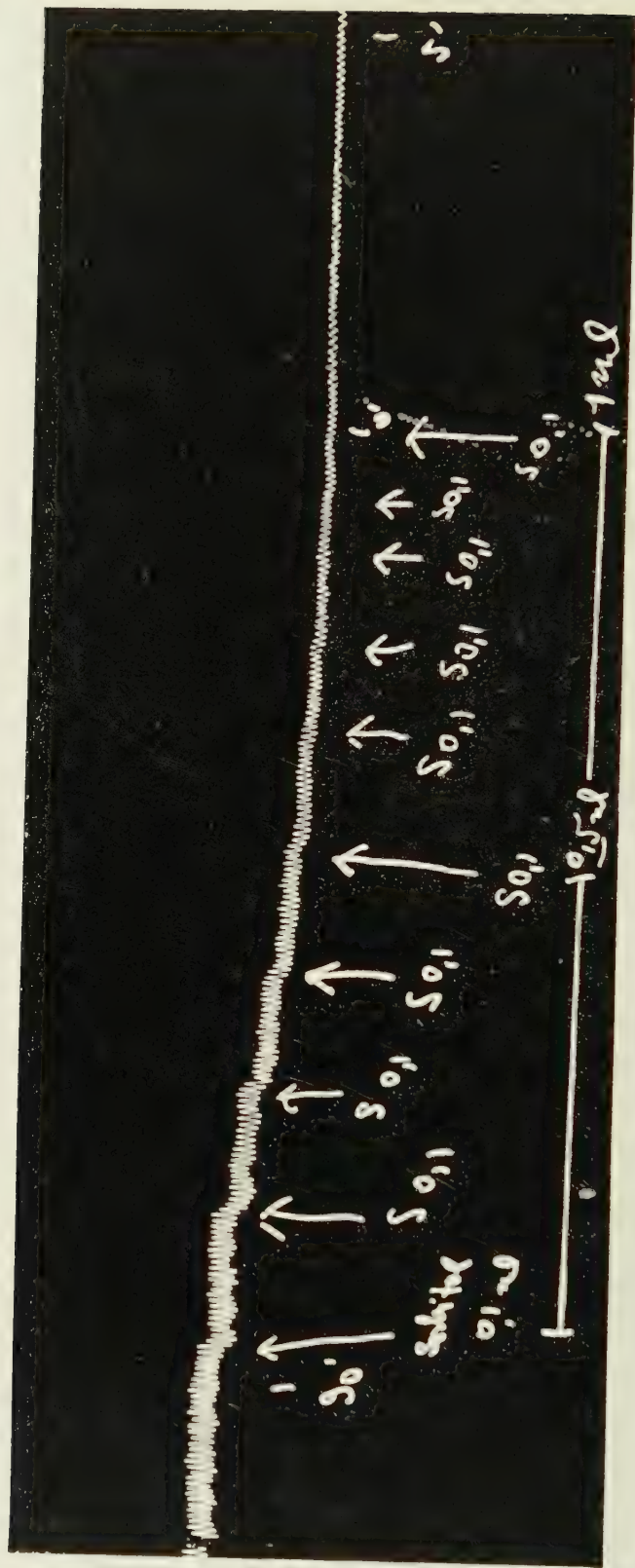
A. — Avant Sorbitol.



B. — Après Sorbitol.

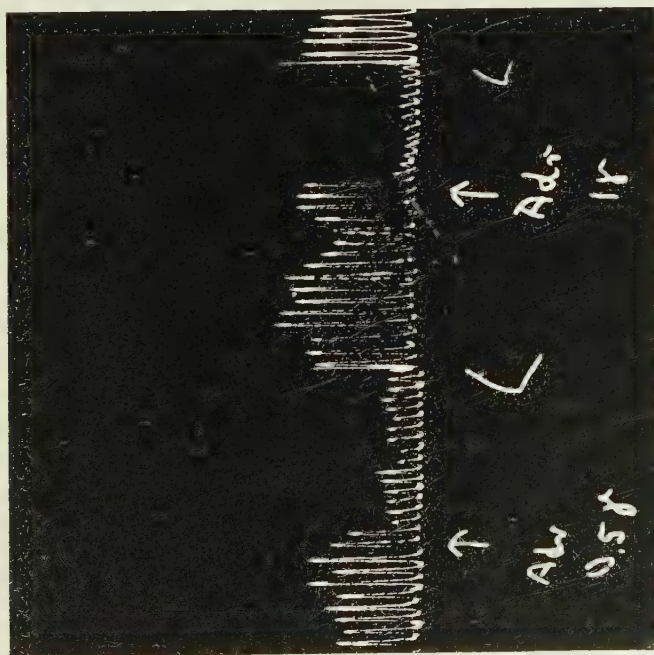
(On remarquera la chute du tonus et la diminution d'amplitude des contractions)

Fig. III

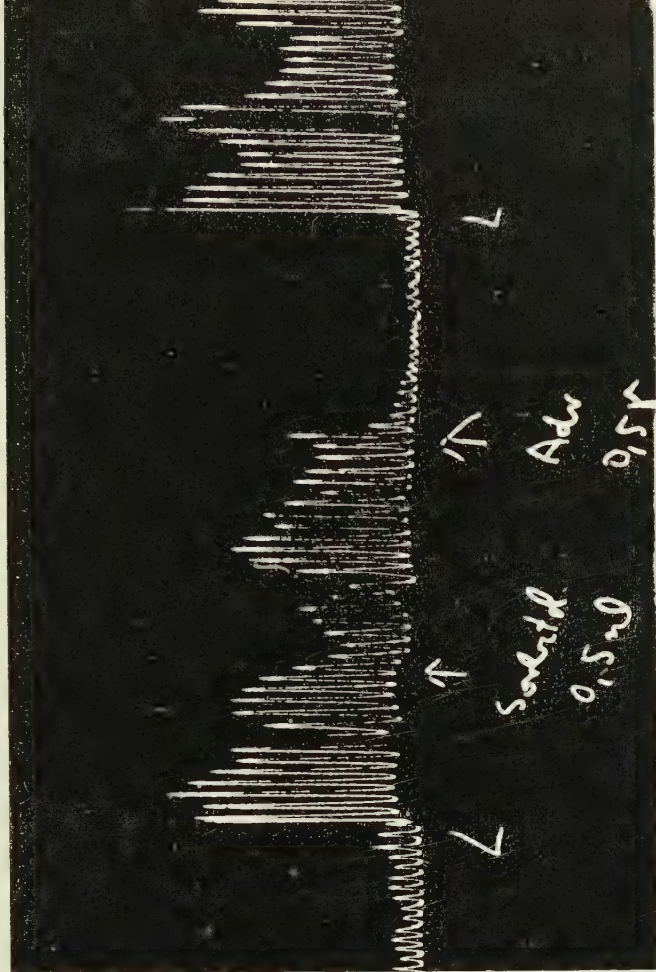


C — ACTION DU SORBITOL SUR L'ILEON ISOLE DE LAPIN

Au bout de 90 minutes, on remarquera la reprise du tonus et de l'amplitude des contractions qui diminuent nettement après addition de Sorbitol à des doses progressivement croissantes.



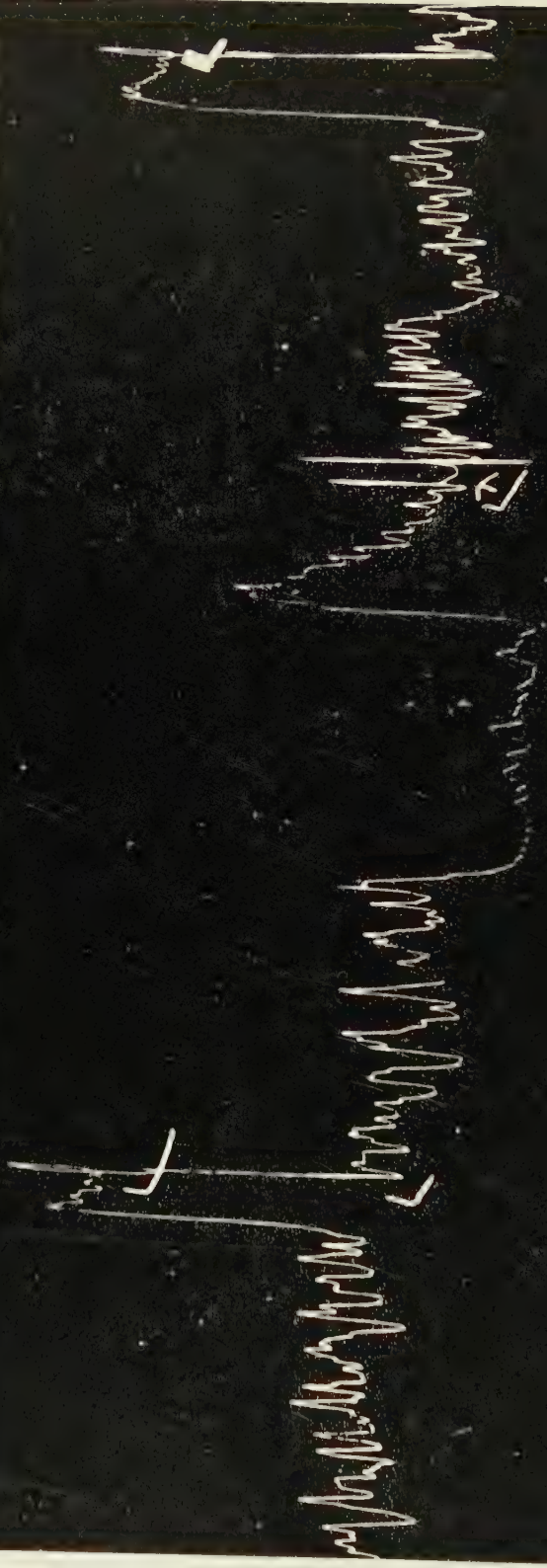
A. — Avant Sorbitol.



B.— Après Sorbitol.

Fig. V

ACTION DU SORBITOL APRES L'ACETYLCHOLINE SUR L'ILEON ISOLE DE LAPIN



↑	9.15	9.15	9.15	9.15
↑	9.15	9.15	9.15	9.15
↑	9.15	9.15	9.15	9.15
↑	9.15	9.15	9.15	9.15

Bibliographie

- ALVAREZ (W.) et MAHONEY. — The myogenetic nature of the rythmic contraction of the intestin. — *Am. J. Physio.*, 1922, 59, 421.
- BALATRE (Ph.), BARBRY et TRAISNEL. — *Lille Méd.*, I-II, n° 7, août 1957, p. 452.
- BLAKLEY. — *Biochem. J.* 49, 257 (1951).
- CANDARIJS (G.). — Soc. Suisse de Gastro-Enter., octobre 1959. *Médecine et Hygiène*, 30 novembre 1959.
- CAROLI (J.). — Discussion de la Comm. de Chapellart. — *Soc. Franc. Gastro-Enterol.* (1956). *Arch. Malad. Appar. Digest.*, 45, 387 (1956).
- COLOWICK (S.P.). — Com. personnelle. — *Johns Hopkins University*.
- DONHOFFER (S.) et DONHOFFER (M.). — *Deut. Arch. Med.*, 167, 257 (1930).
- ELLIS (F.) et KRANTZ (J.-C.). — *J. Biol. Chem.*, 141, 147 (1945).
- FELBERG (W.), ROSENFELD (P.) et PFLUGERS. — *Arch. f. de ges. phys.*, 1933, 232, 212.
- FELBERG (W.). — Synthesis of acetylcholine in the wall of digest tract. — *J. of phys.*, 1950, III, 96, 118.
- FELLUS (P.) et SETBON. — *Mémoires de l'Académie de Chirurgie*. — Séance du 18 octobre 1961, n°s 24-25, T. 87, p. 741.
- FURCHGOTT (R.-F.) et WALES (Marylin). — Effect of pH on contractile activity of rabbit intestinal smooth muscle with and without added substrates. — *Life insurance medical research fund*, 1951, 167, p. 386 à 398.

- GARNIER. — Contribution expérimentale à l'étude des effets du Sorbitol, Vit. E, Vit. A, Glucose. — Thèse, Paris, 1962.
- GATI (T.), PLESSIER (J.) et SVATOS. — Effet du Sorbitol et du Mannitol sur la micromotilité intestinale. — *Pathologie-Biologie*, 1961, vol. 9, n° 3-4, pp. 337-340.
- GOFIAERT. — *Arch. Int. phys.*, 1939, 49, 163 à 179.
- GOSSET (J.), LAMARE (J.-P.), LARGET (M.). — Prévention et traitement de la maladie post-opératoire. — Rapport au Congrès français de Chirurgie, octobre 1948.
- GOSSET (J.). — Le choc chronique. — *Semaine des Hôpitaux de Paris*, 24^e an., n° 90, pp. 2991-2998, 10 décembre 1948.
- GOSSET (J.). — Le maintien de l'équilibre hydrique et ionique chez les opérés. — *Semaine des Hôpitaux de Paris*, 27^e an., n° 78, pp. 2737-2743, 22 septembre 1951.
- GOTTSCHALK (A.). — *Ergb. inn. med. kinderheiljunde*, 36, 56 (1929).
- GREENBERG (S.) et Coll. — *Nature*, n° 4599, 21-12-1957, p. 1401.
- GUERRÉ. — Action du potassium sur le côlon. — Thèse, 1955, n° 855.
- GUNER (J.-A.) et UNDERHILL (S.W.F.). — *Quart. J. Exp. physiol.*, 1914, 8, 275.
- JOURDE, DECAUP. — Effets et résultats radiologiques du Sorbitol en pathologie digestive. — *Concours médical*, 8 nov. 1960, n° 41.
- KAHANE (E.) et LÉVY (J.). — Choline hydrosoluble émise par l'intestin. — *Bull. Soc. Chimie Biol.*, 1945, 27, 346-353.
- KAUFMANN, KLIN. — *Wochschr*, 8, 66 (1929).
- KOSTERLITZ (H.-W.), PIRIE (W.-W.) et ROBINSON (J.-A.). — *J. Of. Physiol.*, 1956, t. 133, p. 681.
- MAMIE (M.). — Traitement de la constipation par le Sorbitol (*Syn M.D. Praxis*, 14-7-60, 49, n° 28).
- MINTZ (B.). — La cocarboxylase et l'activité cholinergique de l'intestin. — *Arch. Scien. Phys.*, 1947, I, 169-179.
- MINTZ (B.) et COHEN (G.-N.). — Rôle de la thyroxine dans la synthèse du CoA à partir de l'acide pantothénique et rôle du CoA dans la synthèse de l'acétylcholine. — *C. R. Soc. Biol.*, 1949, 143, 803-805.

- MINTZ (B) et PLOTKA (C.). — Sur le mécanisme cholinergique de la réponse contracturante de l'intestin à des excitants chimiques variés. — *C. R. Soc. Biol.*, 1947, **141**, 215-216.
- MINTZ (B.) et THIBAUT. — Sur l'action diphasique déclenchée par l'adréline au niveau de l'intestin thyroxiné. — *C. R. Soc. Biol.*, 1948, **142**, 1380-1382.
- MOMHME (Ella), LUNDHOLM. — The mechanism of the relaxing effect of adrenaline on smooth muscle. — *Acta Phys. Scandinavia*, vol. 29, supplém. 103, 1953.
- MORGAN, YUDKIN (Pr.). — Londres, *Nature*, n° 4585, 14-9-1957, p. 543.
- MOULLART (Ch.). — *Concours médical*, 14-2-1959, n° 7.
- MOULLART. — Intérêt du Sorbitol dans le traitement des troubles de l'évacuation intestinale. — *Gaz. Méd. de Picardie*, n° 285, janvier 1959.
- MORISQUE. — Contribution à l'étude des anoxémies. Action physiologique des anoxies sur l'appareil digestif. — Thèse, Toulouse, 1943.
- NABET et WOLFF. — Influence du Sorbitol sur la fixation de la vit. B 12 dans divers organes. — *C. R. Soc. Biol.*, 1961, **155**, 1099.
- PAYNE, LAWRENCE et CANCE (A. Mc). — *Lancet*, **225**, 1257 (1933).
- PLESSIER (J.). — Confrontation des actions cholecystokinétiques et cholérétiques de la cholécystokinine, du Sorbitol, de l'huile d'olive et du sulfate de magnésie. — *Pathologie, Biol.*, 8, n°s 11, 12 (1960).
- PORCHER (P.) et CAROLI (J.). — Un accélérateur inattendu du transit intestinal. — *Arch. Mal. App. digest*, 48, n°s 7-8 (1957).
- POTVIN (L.) et TESSIER. — Emploi du Sorbitol, accélérateur du transit intestinal. — *Comm. à l'Académie de Médecine d'Ottawa* le 17-2-1959.
- RADAIS (B.-R.). et LABBÉ (M.). — *Bull. Acad. Méd.*, 8, 112 (193).
- REINHARDT (K.). — Expérience avec le mélange dans la bouillie barytée pour l'examen radiologique de l'intestin grêle. — *Fortschritte auf dem gebiete der Röntgenstrahlen under Nuklearmedizin*, 1960, **92**, I.
- REINWEIN. — *Deut. Arch. Klin. Med.*, **164**, 61 (1929).
- ROCHE (A.) et RAYBAUD. — *C. R. Soc. Biol.*, **113**, 320 (1933).

- SEEBURG (V.-P.), QUARRIE (E.-B. Mc) et SEGOR (C.-C.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 89, 303 (1955).
- SEIGNEUR (M.). — Intérêt du Sorbitol pour le traitement des troubles de l'évacuation intestinale. — Travail de l'Hôpital N.-D. de la Merci, Montréal, 16-6-1959.
- SILVER (S.) et REINER (M.). — *Arch. Intern. Med.*, 54, 412 (1934).
- SMITH (W.-W.), FINKELSTEIN (N.), SMITH (H.W.). — *J. Biol. Chim.*, 135, 231 (1940).
- SOVENYI (E.) et VARRÓ. — Sur une nouvelle méthode de l'examen radiologique du grêle. — *Fortschritte auf dem gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin* (1959).
- THURLER. — Le rôle du Sorbitol (Sorbostyl) dans le rétablissement post-opératoire précoce du transit intestinal. — *Méd. et Hyg.*, 21, 23, 1963.
- TODD (W.-R.), MYERS (J.) et WEST (E.-S.). — *J. Biol. Chem.*, 127, 275 (1939).
- TRENDELENBURGER (P.). — *Arch. Exp. Path. Pharmac.*, 1917, t. 91, p. 55.
- WATERS (E.-T.). — *Proc. XVI, Physiol. Cong. Zürich*, 122 (1938).
- WICK (A.-N.) et DRURY (D.-R.). — *Am. J. Physiol.*, 166, 421 (1951).
- WISMER (B.). — *Le Syn M.D. Praxis*, 1957, 46, n° 21.

Vu, le Président de thèse :
Professeur M.J. GOSSET

Vu, le Doyen de la Faculté :
Professeur G. CORDIER

Vu, et permis d'imprimer :
le Recteur de l'Académie de Paris
J. ROCHE

Table des Matières

	PAGE
Introduction.. .. .	3
PREMIÈRE PARTIE :	
<i>Chapitre I.</i> — Généralités et historique du Sorbitol	5
<i>Chapitre II.</i> — Principales actions physiologiques du Sorbitol	10
<i>Chapitre III.</i> — Etude clinique et statistique	13
DEUXIÈME PARTIE :	
<i>Chapitre I.</i> — Innervation intestinale et colique	26
<i>Chapitre II.</i> — Actions des principales substances ou facteurs agissant sur la motilité intestinale	30
<i>Chapitre III.</i> — Etude expérimentale et physiologique.. ..	37
<i>Chapitre IV.</i> — Discussion de l'expérimentation	49
Conclusion	53
Figures	57
Bibliographie.	63
Table des Matières	67

